

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

FONCTIONNEMENT DU CIRCUIT NEURONAL DE LA PEUR
CHEZ LES JEUNES ANXIEUX, À RISQUE D'ANXIÉTÉ
ET EN BONNE SANTÉ MENTALE

THÈSE
PRÉSENTÉE
COMME EXIGENCE PARTIELLE
DU DOCTORAT EN PSYCHOLOGIE

PAR
MÉLISSA CHAURET

JUIN 2018

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL
Service des bibliothèques

Avertissement

La diffusion de cette thèse se fait dans le respect des droits de son auteur, qui a signé le formulaire *Autorisation de reproduire et de diffuser un travail de recherche de cycles supérieurs* (SDU-522 – Rév.10-2015). Cette autorisation stipule que «conformément à l'article 11 du Règlement no 8 des études de cycles supérieurs, [l'auteur] concède à l'Université du Québec à Montréal une licence non exclusive d'utilisation et de publication de la totalité ou d'une partie importante de [son] travail de recherche pour des fins pédagogiques et non commerciales. Plus précisément, [l'auteur] autorise l'Université du Québec à Montréal à reproduire, diffuser, prêter, distribuer ou vendre des copies de [son] travail de recherche à des fins non commerciales sur quelque support que ce soit, y compris l'Internet. Cette licence et cette autorisation n'entraînent pas une renonciation de [la] part [de l'auteur] à [ses] droits moraux ni à [ses] droits de propriété intellectuelle. Sauf entente contraire, [l'auteur] conserve la liberté de diffuser et de commercialiser ou non ce travail dont [il] possède un exemplaire.»

REMERCIEMENTS

Cette thèse est le produit de 7 années de travail assidu et je suis fière de cet accomplissement. Mon doctorat m'aura permis de mettre ma détermination et ma persévérance à profit. Il m'aura également permis de m'assumer et de m'affirmer dans mon identité personnelle et professionnelle. Bien qu'exigeante, chaque étape de ce grand projet aura été des plus stimulantes. Plusieurs remerciements méritent d'être formulés.

Un merci tout particulier à mes directeurs, Dave et Françoise, sans qui ce projet n'aurait jamais vu le jour. Dave, merci de m'avoir accueilli au sein de ton laboratoire. Ton soutien aura fait toute la différence et ta diplomatie demeurera une source d'inspiration. Françoise, tu as mis à ma disposition toutes les ressources nécessaires pour mener à bien ce projet. Ces ressources dépassent largement les importantes ressources matérielles et financières requises dans la réalisation de cette thèse. Elles réfèrent principalement au transfert des connaissances. La confiance que tu m'as témoignée durant ses années m'aura permis de me réaliser. Merci également à mon directeur par alliance, Danny. Ta passion pour la recherche aura traversé la frontière américaine à maintes reprises, une source de motivation renouvelable!

Merci aux familles ayant participé à ce projet. Pour leur accueil et leur contribution aux avancés en recherche. Je tiens également à souligner la généreuse collaboration des cliniques, organismes et écoles ayant contribué au recrutement de nos participants. Soulignons la Clinique des troubles anxieux du CHU Sainte-Justine, l'Institut universitaire en santé mentale Douglas et l'organisme Phobies-Zéro. Merci à l'équipe de l'UNF. Un grand merci aux organismes ayant subventionné ce projet ainsi que ma

personne durant toutes ces années! Nommons la Fondation des étoiles du Centre de recherche CHU Sainte-Justine, la Fondation de la recherche en santé du Québec, les Instituts de la recherche en santé du Canada, la Fondation de l'UQAM et Neuroqam.

À mes collègues de labo Valérie, Caroline, Vickie, Laurie-Anne, et celles d'autres labos, Sandrine! À ces belles personnes qui m'ont assuré plaisir et soutien. Pour les voyages, les fous rires, l'entraide, l'amitié... Un merci tout particulier à Caroline qui a relu le contenu de cette thèse durant les derniers mois de travail assidu, et à Vickie pour l'ancrage dont elle m'inspire.

Enfin, à mon partenaire de vie, amoureux et ami, et non moins que le père de mes deux beaux enfants! Merci d'avoir partagé les beaux et moins beaux moments de ce long parcours. Pour toujours m'avoir offert un reflet positif des épreuves traversées. À ma famille d'exception! Pour l'amour, le soutien et les encouragements. Pour la personne que je suis devenue en grandissant parmi vous.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	ii
TABLE DES MATIÈRES	iv
LISTE DES FIGURES.....	viii
LISTE DES TABLEAUX.....	x
LISTE DES ABRÉVIATIONS, SIGLES ET ACRONYMES	xi
RÉSUMÉ	xiii
ABSTRACT	xv
INTRODUCTION	1
CHAPITRE I	
CONTEXTE THÉORIQUE.....	4
1.1 Les troubles anxieux chez les jeunes, facteurs de risque et altérations comportementales	4
1.1.1 Définition et prévalence.....	4
1.1.2 Le risque parental de développer un trouble d'anxiété.....	6
1.1.3 Altérations cognitives et comportementales associées aux troubles anxieux et au risque de développer un trouble d'anxiété	9
1.2 Paradigmes de conditionnement et d'extinction de la peur	12
1.2.1 Principes et définitions	12
1.2.2 Le conditionnement différentiel de la peur comme outils d'évaluation de la régulation de la peur dans les troubles anxieux	14
1.2.3 Contraintes méthodologiques auprès des populations pédiatriques.....	18
1.2.4 Études comportementales chez les jeunes présentant ou à risque de présenter un trouble d'anxiété.....	19
1.3 Le circuit neuronal de la peur	21
1.3.1 Anatomie et fonctionnement du circuit neuronal de la peur	21
1.3.2 Études en imagerie fonctionnelle chez les jeunes présentant ou à risque de présenter un trouble d'anxiété	24

1.4	L'adolescence comme une période de vulnérabilité aux troubles anxieux.....	27
1.4.1	Le conditionnement différentiel de la peur dans le développement : études comportementales	32
1.4.2	Le conditionnement différentiel de la peur dans le développement : études en imagerie fonctionnelle.....	34
1.4.3	Influence du sexe des participants dans le conditionnement différentiel de la peur.....	36
1.5	Objectifs et hypothèses	39
1.5.1	Objectif et hypothèses de l'étude 1	40
1.5.2	Objectif et hypothèses de l'étude 2	41
CHAPITRE II		
ÉTUDE 1 : Age- and Sex-Related Differences in the Neural Fear Circuit in Healthy Adolescents.		43
2.1	Abstract.....	45
2.2	Introduction.....	46
2.3	Methods and Materials.....	50
2.3.1	Participants	50
2.3.2	Experimental Design	52
2.3.3	Statistical analyses.....	56
2.4	Results.....	59
2.4.1	Imaging Data	59
2.4.2	Physiological and Behavioral Data.....	62
2.4.2.1	Skin conductance responses	62
2.5	Discussion.....	67
2.6	References.....	74
CHAPITRE III		
ÉTUDE 2 : Fear Conditioning and Extinction in Anxious Youth, Offspring At-Risk for Anxiety and Healthy Comparisons: an fMRI Study		81
3.1	Abstract.....	84
3.2	Introduction.....	85
3.3	Methods and Materials.....	87
3.3.1	Participants	87

3.3.2 Experimental Design	91
3.3.3 Statistical analyses	94
3.4 Results.....	96
3.4.1 Sample Characteristics	96
3.4.2 Imaging Data	97
3.5 Discussion.....	101
3.6 References.....	105
3.7 Supplemental Material	112
3.7.1 Supplementary Method	112
Skin conductance responses.....	113
3.7.2 Supplementary Results	115
3.7.3 Supplementary Tables and Figures.....	118
CHAPITRE IV	
DISCUSSION GÉNÉRALE	120
4.1 Influence du développement et du sexe des participants sur le circuit neuronal de la peur chez les jeunes en bonne santé mentale.	121
4.1.1 Différences entre les sexes : réactivité accrue, expertise dans le traitement émotionnel et méthodologie	124
4.1.2 Modèles neurobiologiques : l'adolescence comme période de vulnérabilité aux troubles anxieux?.....	128
4.1.3 Conclusion générale de l'étude 1	132
4.2 Influence des troubles anxieux et du risque parental au développement des troubles anxieux sur le circuit neuronal de la peur dans la population pédiatrique	134
4.2.1 Traitement et régulation de la peur chez les jeunes en bonne santé mentale	137
4.2.2 Altération dans l'acquisition et la régulation de la peur chez les jeunes anxieux	139
4.2.3 Marqueurs de risque et de résilience aux troubles anxieux chez les jeunes à risque parental de développer un trouble d'anxiété	
145	
4.2.4 Conclusion générale de l'étude 2	152
4.3 Limites et perspectives futures	152
4.3.1 Caractéristiques des participants et mesures effectuées	153

4.3.2 Devis et paradigme expérimental	155
4.3.3 Implications pour les interventions et la prévention des troubles anxieux.....	167
CONCLUSION	171
ANNEXE A	
Article : The conditioning and extinction of fear in youth: What's sex got to do with it?.....	174
BIBLIOGRAPHIE	183

LISTE DES FIGURES

Figure 1.1 Exemple illustrant la possibilité d'une interprétation non-associative des résultats. La figure illustre un tracé fictif de la réponse électrodermale dans une tâche de conditionnement classique. SI : stimulus inconditionnel de peur.....	16
Figure 1.2 Modèle triadique des comportements motivés (Ernst <i>et al.</i> , 2006).....	29
Figure 1.3 Modèle du débalancement (Casey, 2015).....	30
Figure 2.1 A schematic depiction of fear conditioning and extinction tasks. SCR = Skin conductance response; CS+ = conditioned stimulus; CS- = safety cue; US = unconditioned stimulus.....	53
Figure 2.2 (A) Statistical maps of significant functional activation during fear conditioning on the contrast CS+ unpaired vs. CS- for the main effect of sex, and for the interaction Age x Sex. Images presented at an uncorrected $p = .005$ threshold. (B) Mean percentage signal change for adolescent boys and girls on the contrast CS+ unpaired vs. CS-. (C) Mean percent signal change on the contrast of interest is broken down to display mean percent signal change separately for CS+ unpaired and CS- in adolescent boys and girls. Error bars represent the standard error of the mean. * $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$. ^a Results illustrated for right vPFC.....	60
Figure 2.3 (A) Statistical maps of significant functional activation during fear extinction on the contrast CS+ unpaired vs. CS- for the main effect of age, sex, and for the interaction Age x Sex. Images presented at an uncorrected $p = .005$ threshold. (B) Mean percentage signal change across ages, and for adolescent boys and girls on the contrast CS+ unpaired vs. CS-. (C) Mean percent signal change on the contrast of interest is broken down to display mean percent signal change separately for CS+ unpaired and CS- across ages, and in adolescent boys and girls. Error bars represent the standard error of the mean. * $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$	61
Figure 2.4 Physiological and behavioral results during fear conditioning. Mean (A) SCR and (B) subjective fear ratings showing greater fear responses to CS+ vs. CS- in all participants, and during early vs. late conditioning to both CS-type. Error bars represent the standard error of the mean. *** $p \leq .001$	63

Figure 2.5 Physiological and behavioral results during extinction. (A) Change scores (CS+ vs. CS-) for SCR showing a decrease in differential responses with age ($\beta = -.58, p < .001$); Resistance of conditioned response to the CS+ vs. CS- for (B) SCR in girls, and (C) subjective fear ratings in boys. Error bars represent the standard error of the mean. * $p \leq .05$, *** $p \leq .001$	65
Figure 3.1 A schematic depiction of the fear conditioning and extinction tasks. SCR: Skin conductance responses; CS+: conditioned stimulus; CS-: safety cue; US: unconditioned stimulus.	92
Figure 3.2 Successful acquisition of discriminative conditioning. (A) Mean skin conductance responses during conditioning for CS+ and CS- in groups. Main effect of CS-type showing discriminative fear responses (CS+ > CS-) in all participants; (B) Mean subjective fear rating during conditioning for CS+ and CS- in groups. Main effect of CS-type showing discriminative fear responses (CS+ > CS-) in all participants, and a main effect of group showing greater fear ratings to both CSs in anxious youth relative to healthy comparisons ($p = .004$). Error bars represent the standard error of the mean. ** $p < .01$	97
Figure 3.3 Statistical maps of significant functional activation in ROIs during fear conditioning on the contrast CS+ unpaired vs. CS-. Images presented at an uncorrected $p = .005$ threshold. Bar graphs depicting mean percent signal change (A) to the contrast CS+ unpaired vs. CS- and (B) for CS+ unpaired and CS- separately by group. Error bars represent the standard error of the mean. * $p < .05$, ** $p < .01$	98
Figure 3.4 Statistical maps of significant functional activation in left amygdala during the extinction phase (average activation to both CS+ unpaired and CS-). Images presented at an uncorrected $p < .001$ threshold. Bar graphs showing greater mean percent signal change to both CSs in anxious youth relative to healthy comparison and at-risk groups ($ps < .01$). Error bars represent the standard error of the mean. ** $p < .01$, *** $p < .001$	99
Figure 3.5 (A) Mean skin conductance responses during early and late extinction for CS+ and CS- in groups. Group x Time of cue presentation interaction showing significant decreasing in SCR over time in the at-risk group only; (B) Mean subjective fear rating during extinction for CS+ and CS- in groups. Main effect of group showing greater fear ratings to both CS+ and CS- in anxious youth relative to healthy comparisons, and a main effect of CS-type showing differential fear responses (CS+ > CS-) in all participants. Error bars represent the standard error of the mean. ** $p < .01$, *** $p < .001$	100

LISTE DES TABLEAUX

Table 2.1 Demographic and Clinical Characteristics of all Participants, and Separately for Boys and Girls.....	51
Table 2.2 Peak Voxels for Main Effects of Age, Sex and Age x Sex Interaction for the Contrast CS+ Unpaired vs. CS- During Fear Conditioning and Extinction.....	62
Table 2.3 Means and Standard Deviations of Skin Conductance Responses (SCR) and Fear Ratings to the CS+ and CS- during Conditioning, Extinction, and Post-Experiment Questionnaire.....	66
Table 3.1 Demographic and Clinical Characteristics of Participants.	88
Table 3.2 Peak Voxels during Conditioning (CS+ Unpaired vs. CS-) and Extinction (Mean BOLD Activation to CS+ Unpaired and CS-).	100
Table 3.3 Means and Standard Deviations of Skin Conductance Responses (SCR) and Fear Ratings to the CS+ and CS- during Conditioning, Extinction, and Post-Experiment Questionnaire.....	118
Tableau 4.1 Résumé des principaux résultats de groupe de l'étude 1.	121
Tableau 4.2 Résumé des principaux résultats de groupe de l'étude 2.	134

LISTE DES ABRÉVIATIONS, SIGLES ET ACRONYMES

Abréviations utilisées en français :

AB : aire de Brodmann
ANX : groupe anxieux
AR : groupe à risque
CCA : cortex cingulaire antérieur
CPF : cortex préfrontal
D : droit
G : gauche
IRMf : imagerie par résonance magnétique fonctionnelle
RED : réponses électrodermales
SC : stimulus conditionné
SC+ : stimulus conditionné à la peur
SC- : stimulus sécuritaire
SI : stimulus inconditionné de peur
T : groupe témoin

Abréviations utilisées en anglais :

ANOVA : analysis of variance
ACC : anterior cingulate cortex
APA : American Psychological Association
BA : Brodmann area
BOLD : blood oxygen level dependent
C-GAS : Children's Global Assessment Scale
CDI : Child Depression Inventory
CS : conditioned stimulus
CS+ : conditioned stimulus to threat

CS- : conditioned stimulus to safety

dACC : dorsal anterior cingulate cortex

dlPFC : dorsolateral prefrontal cortex

fMRI : functional magnetic resonance imaging

ITI : inter-stimulus interval

IQ : intellectual quotient

K-SADS : Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia

L : left

PARS : Pediatric Anxiety Rating Scale

PFC : prefrontal cortex

SCARED-R : Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders-Revised

SCID-I : Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders

SCR : skin conductance responses

SES : socio-economic status

STAIC : State-Trait Anxiety Inventory for Children

US : unconditional aversive stimulus

vPFC : ventral prefrontal cortex

vlPFC : ventrolateral prefrontal cortex

RÉSUMÉ

Les troubles anxieux qui surviennent à un jeune âge sont particulièrement invalidants et ils augmentent les risques de psychopathologie à l'âge adulte. Parmi les facteurs de risque aux troubles anxieux, l'anxiété parentale est reconnue comme l'un des principaux prédicteurs au développement de ces derniers. Des dysfonctions dans le circuit neuronal de la peur, qui inclut l'amygdale et le cortex préfrontal (CPF), ont été associées à l'anxiété et au risque de développer un trouble d'anxiété. La littérature scientifique suggère également qu'un traitement descendant, soit du CPF vers l'amygdale, agirait comme mécanisme de compensation au développement des troubles anxieux. Toutefois, peu d'études ont étudié ces liens chez les jeunes. Par ailleurs, l'adolescence est une période de grande vulnérabilité au développement des troubles anxieux. Différents modèles ont postulé que la maturation des structures impliquées dans ce circuit serait associée à des changements dans la sensibilité à la menace chez les jeunes (p. ex., voir Casey, Jones, *et al.*, 2010; Ernst, Pine et Hardin, 2006). Cette thèse s'intéresse donc à l'étude du circuit neuronal de la peur à l'adolescence¹ en lien avec la présence de troubles anxieux et le risque d'en développer. Pour se faire, nos participants, âgés de 10 à 17 ans, ont complété des tâches de conditionnement différentiel et d'extinction de la peur validées auprès de population pédiatrique dans un environnement d'imagerie par résonance magnétique. Les mesures comportementales incluaient les réponses subjectives de peur et les réponses électrodermiques (RED).

Puisque nous nous intéressions au fonctionnement du circuit neuronal de la peur chez les adolescents, nous avons d'abord souhaité caractériser l'influence de l'âge et du sexe des participants sur les patrons de réponse subjective, physiologique et neuronale de peur. Cinquante-trois adolescents en bonne santé mentale (âge moyen = 13.5 ans; 43% garçons) ont été recrutés. Cette étude a permis de soulever des différences entre les sexes lors du conditionnement différentiel de la peur, soit un traitement descendant plus important chez les garçons en comparaison aux filles. De plus, le début de l'adolescence a été associé à un traitement descendant moins efficace sur les RED et sur les niveaux d'activation dans l'amygdale lors de l'extinction. Enfin, le développement de ces capacités différerait entre les garçons et les filles au cours de l'adolescence, suggérant différentes fenêtres de vulnérabilité aux troubles anxieux selon le sexe.

¹ Les termes adolescence et adolescents sont utilisés afin de caractériser la période développementale de nos participants, se distinguant de l'enfance et de l'âge adulte. À noter que l'étendue d'âge de nos participants inclue la fin de l'enfance et l'adolescence.

L'objectif de la deuxième étude était d'examiner le fonctionnement du circuit neuronal de la peur en lien avec l'anxiété et le risque de développer un trouble d'anxiété à l'adolescence. Au total, 80 jeunes et leur(s) parent(s) ont été recrutés, soit : a) 23 jeunes présentant un trouble d'anxiété actuel; b) 25 jeunes en bonne santé mentale, mais dont un parent présente un trouble d'anxiété présent ou passé (groupe à risque); et c) 32 jeunes en bonne santé mentale de parents en bonne santé mentale. En comparaison aux jeunes témoins qui ont manifesté une bonne régulation de leurs niveaux subjectifs de peur, de leurs RED et de leur circuit neuronal de la peur, les jeunes anxieux ont montré un traitement descendant déficitaire causant des réponses de peur exagérées et la persistance de ces réponses dans le temps, tant pour la condition expérimentale menaçante que sécuritaire. Chez les jeunes à risque, des marqueurs neuronaux de résilience aux troubles anxieux ont été identifiés lors du conditionnement de la peur, notamment dans l'amygdale et le CPF dorso-latéral. Bien que les jeunes à risque d'anxiété ne présentent pas de troubles d'anxiété, les systèmes impliqués dans le traitement de la menace et dans la régulation émotionnelle montrent néanmoins certaines altérations, soit un traitement descendant sous-optimal lors du conditionnement et une courte persistance des RED à l'extinction, lesquelles représentent des marqueurs de risque aux troubles anxieux.

Cette thèse contribue à l'avancé des connaissances dans le domaine des neurosciences développementales. Les résultats contribuent à stimuler l'intérêt clinique pour les populations pédiatriques à risque de développer un trouble intériorisé et à fournir des pistes intéressantes pour le développement d'études ultérieures sur le conditionnement et l'extinction de la peur.

MOTS-CLÉS : population pédiatrique, adolescence, développement, population à risque, anxiété, conditionnement différentiel de la peur, extinction de la peur, imagerie par résonance magnétique fonctionnelle, réponses électrodermiques.

ABSTRACT

Anxiety disorders that occur at a young age are particularly disabling, and they increase the risk of psychopathology during adulthood. Among the risk factors for anxiety disorders in youth, parental anxiety is known as one of the main predictors. Dysfunction in the neural fear circuit, which includes the amygdala and the prefrontal cortex (PFC), has been linked to anxiety and the risk of developing an anxiety disorder. Literature also suggests that proper downregulation from the PFC over amygdala activity would reflect compensatory mechanisms to prevent anxiety. However, very few studies examined these links in youth. Moreover, adolescence is a period of great vulnerability for the development of anxiety disorders. Several models suggested that maturation of the structures involved in the neural fear circuit is associated with changes in threat sensitivity (e.g., Casey, Jones, *et al.*, 2010; Ernst *et al.*, 2006). Therefore, this thesis aimed to study the neural fear circuit functioning during adolescence² in link with anxiety disorders and risk factors for anxiety. Participants, aged 10-17, completed differential fear conditioning and extinction tasks validated in pediatric populations. Subjective fear ratings and skin conductance responses (SCR) were also assessed.

In order to study changes in the neural fear circuit functioning during adolescence, we examined the influence of age and sex of participants on subjective, physiological and neuronal fear responses. Fifty-three healthy adolescents (mean age = 13.5; 43% boys) were recruited. This study highlighted sex differences during fear conditioning, such that greater downregulation from the PFC is required in adolescent boys relative to girls. Moreover, early adolescence was associated with less efficient downregulation on the amygdala and SCR during extinction. Developmental pace of these capacities also appeared to differ between boys and girls throughout adolescence, suggesting different windows of vulnerability to anxiety disorders according to sex.

The aim of the second study was to examine fear circuitry function related to anxiety and risk for the disorder in adolescents. Eighty youth and their parent(s) were recruited, including: a) 23 youths with current anxiety disorder; b) 25 offspring without past or current anxiety disorder, but at high risk for anxiety because of their parents' past or current anxiety disorders (at-risk group); and c) 32 psychiatrically healthy offspring of psychiatrically healthy parents (control group). Compared to healthy controls who displayed well-regulated subjective fear levels, SCR and neural fear circuit, anxious

² Adolescence and adolescents are used to characterize the developmental period of our participants, differing from childhood and adulthood. Note that the age range of our participants includes the end of childhood and adolescence.

youth showed impaired downregulation from the PFC over amygdala hyperactivity leading to greater and persistent fear responses to both the threat and safety cues. In youth at risk for anxiety, resilience markers to anxiety were identified during fear conditioning, particularly in the amygdala and dorsolateral PFC. Although at-risk youth do not present with anxiety disorders, our results suggested risk markers to anxiety, such as suboptimal downregulation during conditioning and a short persistence of SCR during extinction.

The current thesis contributes to the advancement of knowledge in the field of developmental neuroscience. Our findings highlight the clinical relevance of studying pediatric populations at risk of developing internalized disorders and provides interesting leads to the development of further conditioning studies.

KEYWORDS : pediatric population, adolescence, development, at risk offspring, anxiety, differential fear conditioning, fear extinction, functional magnetic resonance imaging, skin conductance response.

INTRODUCTION

L'adolescence est une période de transition importante durant laquelle plusieurs changements se produisent dans les sphères sociale, cognitive, physique et neuronale. Parmi les impacts de ces changements sur les comportements et les émotions des jeunes, le passage de l'enfance à l'adolescence est décrit comme une période critique pour l'apprentissage de la peur (King, Pattwell, Glatt et Lee, 2014). Les capacités à réguler cette émotion et à adapter les comportements associés sont essentielles au maintien d'une bonne santé mentale.

Or, l'adolescence est associée à des capacités d'autocontrôle limitées et la prévalence des troubles anxieux est des plus élevées durant cette période (Merikangas, Nakamura et Kessler, 2009). La maturation non linéaire des régions corticales et sous-corticales composant le circuit neuronal de la peur, incluant le cortex préfrontal (CPF) et l'amygdale, serait sous-jacente à la plus grande vulnérabilité des adolescents à développer un tel trouble (Casey, 2015; Casey, Jones, *et al.*, 2010; Ernst *et al.*, 2006; Somerville, Jones et Casey, 2010).

Par ailleurs, plusieurs facteurs de risque augmentent la probabilité de développer un trouble d'anxiété à l'adolescence. Par exemple, les enfants de parents atteints d'un trouble d'anxiété ont jusqu'à quatre fois plus de risque de souffrir d'un trouble d'anxiété en comparaison aux enfants de parents qui n'ont pas d'historique similaire (Hirshfeld-Becker, Micco, Simoes et Henin, 2008; Micco *et al.*, 2009). L'anxiété et la présence de facteurs de risque aux troubles anxieux ont été associées à des dysfonctions dans le circuit neuronal de la peur des enfants et des adolescents lors du traitement d'informations menaçantes (Blackford et Pine, 2012; Duval, Javanbakht et Liberzon,

2015; Jovanovic, Nylocks et Gamwell, 2013; Pine, 2007). Toutefois, très peu d'études ont exploré ces relations en lien avec les processus d'apprentissage et de régulation de la peur chez les jeunes en raison des contraintes éthiques liées à l'utilisation de stimuli suscitant des réactions de peur chez les jeunes.

Considérant que les troubles anxieux qui surviennent durant l'enfance et l'adolescence sont particulièrement invalidants et augmentent les risques de psychopathologies à l'âge adulte (Bittner *et al.*, 2007; Hirshfeld-Becker *et al.*, 2008; Stein *et al.*, 2001), une meilleure compréhension des substrats comportementaux, physiologiques et neuronaux qui sous-tendent l'émergence de ces troubles est d'intérêt pour la santé publique. Cela permettrait entre autres d'identifier les marqueurs de risque et de résilience aux troubles anxieux, de même que de fournir des indications sur les types d'intervention à privilégier et les moments où les utiliser (Casey, Duhoux et Cohen, 2010).

L'objectif principal de la présente thèse est donc de mettre en lumière le fonctionnement du circuit neuronal de la peur chez les adolescents³, en lien avec la maturation, l'anxiété et le risque de développer un tel trouble. Des tâches de conditionnement différentiel et d'extinction de la peur validées auprès de populations pédiatriques ont été administrées à nos participants. Dans un premier temps, nous avons exploré comment l'âge et le sexe des participants, ainsi que les interactions potentielles entre ces variables, affectent les réponses subjectives, physiologiques et neuronales de peur chez des jeunes en bonne santé mentale. Ensuite, nous avons caractérisé les profils de réponse propres : 1) à la présence d'un trouble d'anxiété chez les jeunes, et 2) à la présence d'un facteur de risque parental aux troubles anxieux chez des jeunes en bonne

³ Les termes adolescence et adolescents sont utilisés afin de caractériser la période développementale de nos participants, se distinguant de l'enfance et de l'âge adulte. À noter que l'étendue d'âge de nos participants inclue la fin de l'enfance et l'adolescence.

santé mentale. Ces patrons de réponse ont été comparés à ceux de jeunes en bonne santé mentale dont les parents ne présentent pas d'antécédent psychiatrique. Des marqueurs de risque neurobiologiques et de résilience aux troubles anxieux ont été identifiés à l'égard de ces résultats.

Afin de bien situer la problématique, la première partie du contexte théorique traite des troubles anxieux pédiatriques, du facteur de risque parental et des altérations comportementales associées. La deuxième partie aborde les paradigmes de conditionnement et d'extinction de la peur, et leur pertinence dans l'étude des troubles anxieux. La troisième partie décrit le circuit neuronal de peur, son fonctionnement et les altérations associées à la présence d'un trouble d'anxiété ou d'un facteur de risque aux troubles anxieux. La quatrième partie présente comment l'adolescence affecte la vulnérabilité des jeunes aux troubles anxieux et comment la maturation influence les patrons de réponses subjectives, physiologiques et neuronales durant cette période. Enfin, les objectifs de nos études sont exposés.

CHAPITRE I

CONTEXTE THÉORIQUE

1.1 Les troubles anxieux chez les jeunes, facteurs de risque et altérations comportementales

1.1.1 Définition et prévalence

Plusieurs études populationnelles décrivent les troubles anxieux comme étant les troubles psychiatriques les plus fréquents chez les enfants et les adolescents. Selon le DSM-5, les troubles anxieux se caractérisent par des réponses de peur et d'anxiété excessives qui interfèrent avec le fonctionnement et causent une détresse importante (American Psychiatric Association, 2013). La peur se définit par la réponse émotionnelle à une menace imminente réelle ou perçue, alors que l'anxiété réfère plutôt à l'anticipation d'une menace future. Les critères diagnostiques établis par le DSM-IV-TR (2000) et le DSM-5 (2013) ne diffèrent pas selon le stade de développement, mais les tableaux cliniques pédiatriques peuvent différer de la présentation chez l'adulte. En effet, la présence de plaintes somatiques, telles que les maux de tête et d'estomac, de même que la présence de pleurs, d'irritabilité et de crises de colère peuvent caractériser l'expression de la peur et de l'anxiété chez les jeunes (Connolly et Bernstein, 2007).

Selon le DSM-5 – présentés en fonction de la chronologie dans laquelle ils surviennent typiquement dans le développement – les troubles anxieux regroupent le trouble d'anxiété de séparation, la phobie spécifique, le trouble d'anxiété sociale, le trouble

panique, l'agoraphobie et le trouble d'anxiété généralisé. Dans le DSM-IV-TR, les troubles anxieux incluaient également le trouble obsessionnel-compulsif et le trouble de stress post-traumatique. Toutefois, ceux-ci font maintenant l'objet de catégories indépendantes en raison de la nature distincte de leurs symptômes (p. ex., pensées et comportements répétitifs dans le trouble obsessionnel-compulsif) et de leur étiologie (p. ex., la présence d'une expérience traumatisante dans le trouble de stress post-traumatique) qui les distinguent des autres troubles anxieux. Par ailleurs, la phobie spécifique se caractérise par la peur ou l'évitement d'objets ou de situations circonscrites, ce qui la distingue des autres troubles anxieux qui affectent un éventail plus large de situations. Bien que l'ouvrage de référence diagnostique de cette thèse soit le DSM-IV-TR, la phobie spécifique, le trouble obsessionnel-compulsif et le trouble de stress post-traumatique n'ont pas été abordés puisqu'ils ne sont pas représentatifs des autres troubles d'anxiété pour les raisons susmentionnées.

Aux États-Unis, la prévalence cumulative de ces troubles est estimée à 31,9% chez les jeunes âgés de 13 à 18 ans, avec des taux plus élevés chez les filles en comparaison aux garçons (Merikangas *et al.*, 2010). Entre 5 et 17 ans, la prévalence médiane pour les différents troubles anxieux serait d'environ 8%, avec une étendue entre 2 et 24% selon les troubles (Costello, Egger et Angold, 2005). Malheureusement, un manque de données épidémiologiques récentes pour l'ensemble des troubles anxieux est noté pour la population pédiatrique canadienne.

Considérant que les troubles anxieux apparaissent généralement vers 11 ans et atteignent un sommet à l'adolescence (Costello, Mustillo, Erkanli, Keeler et Angold, 2003; Kessler *et al.*, 2005), puis que les jeunes ayant présenté un trouble d'anxiété sont jusqu'à trois fois plus à risque de souffrir d'anxiété (Hirshfeld-Becker *et al.*, 2008) ou d'autres troubles psychiatriques (Bittner *et al.*, 2007; Stein *et al.*, 2001) à l'âge adulte, il est impératif de parvenir à déceler ces troubles précocement afin d'intervenir avant

que ceux-ci ne deviennent chroniques. La persistance de ces troubles est également associée à des coûts socio-économiques élevés (Kim-Cohen *et al.*, 2003; Rapee, Schniering et Hudson, 2009; Waddell, Hua, Garland, Peters et McEwan, 2007).

1.1.2 Le risque parental de développer un trouble d'anxiété

Plusieurs facteurs de risque sont liés à l'émergence des troubles d'anxiété au cours du développement (p. ex., la sensibilité à l'anxiété, l'adversité vécue tôt dans le développement, l'inhibition comportementale, etc.) (Monk et Pine, 2004; Pine, 2007). Parmi ces facteurs, l'anxiété parentale est reconnue comme l'un des principaux prédicteurs des troubles anxieux durant l'enfance (Hirshfeld-Becker *et al.*, 2008; Merikangas, Avenevoli, Dierker et Grillon, 1999; Murray, Creswell et Cooper, 2009). En effet, selon deux recensions des écrits, les enfants de parents atteints d'un trouble d'anxiété sont environ deux fois et demie à quatre fois plus à risque de souffrir d'un trouble d'anxiété que les enfants de parents qui n'ont pas d'historique similaire (Hirshfeld-Becker *et al.*, 2008; Micco *et al.*, 2009). De plus, la prévalence des troubles anxieux chez ces jeunes augmente à l'adolescence (Li, Sundquist et Sundquist, 2008). Le risque de développer un trouble d'anxiété serait comparable que ce soit le père ou la mère qui présente le trouble (Connell et Goodman, 2002).

Les études portant sur les populations à haut risque familial de troubles anxieux révèlent l'implication de facteurs héréditaires et environnementaux dans la transmission de ces troubles. Considérant que l'émergence de ces troubles se fait dès l'enfance, il est important de se pencher sur les mécanismes sous-jacents à leur développement. D'abord, l'hérédité est généralement reconnue comme ayant une influence légère à modérée (30 à 40%) dans la transmission des troubles anxieux (Hettema, Neale et Kendler, 2001). Deux études comportementales effectuées auprès

de grands échantillons de jumeaux homozygotes et hétérozygotes rapportent une contribution significative des gènes pour les différents troubles anxieux. Ils estiment que les facteurs génétiques ont une contribution modérée à élevée sur les symptômes d'anxiété chez les jeunes (Eley *et al.*, 2003; van Beijsterveldt, Verhulst, Molenaar et Boomsma, 2004).

Dans ces mêmes études, le partage de facteurs génétiques et environnementaux (possible à partir d'études menées chez les jumeaux hétérozygotes) expliquerait environ le quart de la variance associée aux symptômes d'anxiété chez les jeunes, taux variant entre 13 et 43% selon le type de trouble d'anxiété en excluant le trouble obsessionnel-compulsif. De façon non négligeable, les facteurs environnementaux non-partagés (p. ex., complications périnatales, relations avec les pairs, etc.) expliqueraient près du tiers de la variance associée aux symptômes d'anxiété chez les jeunes. En contrepartie, dans une étude examinant le lien entre certains gènes et le risque parental de développer un trouble d'anxiété, les résultats obtenus ne soutiennent pas l'hypothèse d'une transmission génétique comme facteur de transmission de l'anxiété à l'opposé des facteurs environnementaux (Eley *et al.*, 2015). Toutefois, les auteurs notent que la présomption que les gènes impliqués dans les troubles anxieux chez l'adulte soient les mêmes que ceux impliqués dans le développement des troubles anxieux peut avoir limité leur capacité à observer un lien entre l'hérédité génétique et les troubles anxieux chez les jeunes.

Selon l'hypothèse d'une contribution de l'environnement dans le développement des troubles anxieux chez les jeunes, l'anxiété parentale rendrait ainsi le milieu dans lequel l'enfant évolue propice au développement des troubles anxieux. Parmi les mécanismes de transmission de la peur et des biais cognitifs associés aux troubles anxieux, l'apprentissage vicariant apparaît au premier plan (Askew et Field, 2008; Hadwin, Garner et Perez-Olivas, 2006). L'apprentissage vicariant consiste en l'adoption de

comportements dans des circonstances données suivant l'observation du comportement d'un autre individu et de ses conséquences dans des situations similaires (Malcuit, Pomerleau et Maurice, 1995). Dans le cas de l'anxiété parentale, le jeune peut apprendre à craindre certaines situations en observant les réponses de peur chez son parent ou en entendant les interprétations de ce dernier quant à la menace associée à une situation négative ou incertaine (Creswell, Shildrick et Field, 2011; Murray *et al.*, 2009). Le jeune est ainsi exposé aux biais cognitifs de son parent dans le traitement des informations.

Deuxièmement, l'anxiété parentale peut avoir une influence négative sur les pratiques parentales. En effet, les parents présentant un trouble d'anxiété sont décrits comme plus contrôlants, protecteurs et critiqueurs (Creswell, Apetroaia, Murray et Cooper, 2013; Murray *et al.*, 2012). Bien que l'ensemble des pratiques parentales expliquent une petite proportion de la variance (4%) selon une méta-analyse d'envergure, les pratiques parentales caractérisées par le surinvestissement et le manque de soutien à l'autonomie (dimensions associées au « contrôle parental ») sont des prédicteurs importants des troubles anxieux chez les jeunes (McLeod, Wood et Weisz, 2007). Dans un même ordre d'idée, l'interaction entre les caractéristiques de l'enfant et l'anxiété du parent ne peut être négligée (p. ex., voir Moore, Whaley et Sigman, 2004). En effet, les parents présentant un trouble d'anxiété auraient davantage tendance à adopter des pratiques parentales négatives avec les jeunes manifestant des niveaux élevés d'anxiété (Creswell *et al.*, 2013).

En somme, l'état actuel des connaissances ne permet pas d'isoler la contribution propre des facteurs héréditaires et environnementaux dans la transmission des troubles anxieux. Néanmoins, nous pouvons conclure que les jeunes à risque familial d'anxiété présentent un double risque à la psychopathologie.

1.1.3 Altérations cognitives et comportementales associées aux troubles anxieux et au risque de développer un trouble d'anxiété

D'un point de vue clinique, les troubles anxieux provoquent une détresse significative ou altèrent le fonctionnement du jeune dans différentes sphères de vie, tel que le fonctionnement social, familial et scolaire (American Psychiatric Association, 2013). En comparaison aux enfants de parents en bonne santé, les enfants de parents atteints d'un trouble d'anxiété présentent plus de pertes fonctionnelles, c'est-à-dire qu'ils rapportent avoir plus de difficultés scolaires, avoir moins de relations d'amitié, passer plus de temps dans des activités solitaires, avoir plus de phobies spécifiques et d'inquiétudes par rapport à leur famille ou à eux-mêmes, avoir plus de plaintes somatiques, d'anxiété et d'humeur dépressive (Biederman *et al.*, 2004; Turner, Beidel et Costello, 1987). Ainsi, bien que n'atteignant pas le seuil clinique, le fonctionnement des jeunes à risque familial d'anxiété dans les différentes sphères de vie est sous-optimal.

Sur le plan cognitif, les jeunes qui souffrent d'un trouble d'anxiété sont décrits par maintes recensions des écrits et études comme présentant des biais attentionnels et cognitifs dans le traitement des informations menaçantes ou des situations ambiguës (Ehrenreich et Gross, 2002; Gifford, Reynolds, Bell et Wilson, 2008; Hadwin *et al.*, 2006; Monk et Pine, 2004; Puliafico et Kendall, 2006). Une récente méta-analyse incluant 38 études et portant sur 4221 participants supporte d'ailleurs la présence de biais attentionnels pour les informations menaçantes chez les jeunes atteints d'un trouble d'anxiété en comparaison aux jeunes témoins (Dudeney, Sharpe et Hunt, 2015). Tout comme les patients anxieux, les jeunes à risque familial d'anxiété présentent davantage de biais cognitifs dans les situations ambiguës (Creswell *et al.*, 2011; Schneider, Unnewehr, Florin et Margraf, 2002), de biais attentionnels pour les informations menaçantes (Moradi, Neshat-Doost, Teghavi, Yule et Dalgleish, 1999) et

ont une vigilance accrue pour les visages de peur et de colère, évaluant ces derniers comme étant plus menaçants (Pine *et al.*, 2005). Cependant, une étude de Waters et al. (2008) a rapporté que les biais cognitifs chez les jeunes étaient associés à la présence d'un trouble d'anxiété, mais pas au risque parental de développer un trouble d'anxiété (Waters, Craske, Bergman et Treanor, 2008).

Cette divergence dans les résultats peut s'expliquer par l'inclusion de jeunes rencontrant les critères diagnostiques d'un trouble d'anxiété ou présentant des niveaux élevés d'anxiété dans certaines des études susmentionnées. Par exemple, les biais attentionnels aux informations menaçantes ont été montrés comme similaires entre les individus présentant un trouble d'anxiété ou rapportant des niveaux élevés d'anxiété (Bar-Haim, Lamy, Pergamin, Bakermans-Kranenburg et van, 2007). Bien qu'il semble que les jeunes à risque d'anxiété présentent des biais cognitifs, ces études révèlent l'importance de contrôler la présence de troubles anxieux et des niveaux d'anxiété lorsqu'on étudie l'impact du risque parental à l'anxiété.

Par ailleurs, des réponses physiologiques accrues de peur sont bien documentées dans la population pédiatrique aux prises avec des troubles anxieux en comparaison aux jeunes en bonne santé mentale (p. ex., voir Waters, Henry et Neumann, 2009; Waters, Neumann, Henry, Craske et Ornitz, 2008). Toutefois, les jeunes à risque d'anxiété manifestent également une hyperréactivité physiologique ainsi qu'une habituation moindre lorsqu'exposés à des situations anxiogènes en comparaison aux jeunes témoins (p. ex., recevoir un jet d'air au niveau du pharynx, être plongé dans la noirceur, être soumis à des sons forts). Ces réponses physiologiques accrues se caractérisent par une augmentation du nombre de clignements des yeux (Grillon, Dierker et Merikangas, 1997, 1998), du rythme cardiaque (Battaglia *et al.*, 1997) et de la moiteur de la peau (c.-à-d., les réponses électrodermiques [RED]) (Turner, Beidel et Roberson-Nay, 2005; Waters, Craske, Bergman, Naliboff, *et al.*, 2008). Alors que la majorité de ces travaux

ait étudié les réponses physiologiques de peur en examinant les réactions de sursaut, les mécanismes de régulation émotionnelle demeurent peu étudiés dans ces populations. Or, la conceptualisation clinique de l'anxiété dépasse les réponses de peur manifestées à des stimuli menaçants ou dans des circonstances particulières.

L'ensemble des altérations comportementales associées aux troubles anxieux et au risque de développer un trouble d'anxiété suggèrerait néanmoins une altération de la régulation émotionnelle. Selon Thompson et collègues (2009), la régulation émotionnelle se définit par l'ensemble des processus internes et externes (p. ex., initier des efforts pour gérer ses émotions de manière autonome ou faire appel à des proches) responsables du monitorage, de l'évaluation et de la modification des réactions émotionnelles (principalement dans leur intensité et le moment de leur expression) permettant d'atteindre un but donné. Les capacités d'autocontrôle permettant de diminuer, d'augmenter ou de maintenir le niveau d'activation émotionnelle seraient apparentes chez les enfants d'âge préscolaire (Thompson, Myer et Jochem, 2009). Selon Hadwin et collègues (2006), l'atteinte des capacités de régulation émotionnelle observées dans les troubles d'anxiété pédiatriques découlerait d'une difficulté à développer un contrôle inhibitoire adéquat (c.-à-d.. la capacité à freiner une réponse à un événement saillant afin de répondre à un événement moins saillant). Cela contribuerait à l'émergence de biais dans le traitement des informations menaçantes chez les jeunes.

Dans les troubles anxieux pédiatriques, la présence de biais dans le traitement des informations semble dépendante de la capacité à inhiber l'attention portée aux informations menaçantes, capacité qui émergerait durant l'enfance et prendrait place après 10 ans d'âge (Hadwin *et al.*, 2006; Kindt et Van Den Hout, 2001). Par ailleurs, un écart grandissant entre les jeunes anxieux et les jeunes témoins a été établi en fonction de l'âge sur le plan des biais attentionnels à la menace (Dudeney *et al.*, 2015).

Ainsi, l'étude du développement des processus de régulation émotionnelle associés aux troubles anxieux auprès d'une population adolescente est pertinente cliniquement.

Pour conclure, considérant les ressemblances dans les altérations comportementales – soit sur les plans du fonctionnement général, de la cognition et des réponses physiologiques de peur – observées chez les jeunes anxieux et les jeunes en bonne santé mentale mais à risque familial de développer un trouble d'anxiété, étudier cette population à risque peut nous informer sur les marqueurs de résilience et de risque au développement des troubles anxieux.

1.2 Paradigmes de conditionnement et d'extinction de la peur

1.2.1 Principes et définitions

Les tâches de conditionnement et d'extinction de la peur sont les paradigmes expérimentaux préconisés pour étudier le traitement, l'acquisition et l'inhibition de la peur, mécanismes à la base du développement et du traitement des troubles anxieux. Ils permettent d'observer les réponses subjectives, physiologiques et neuronales de la peur chez l'humain et l'animal. Pour ces raisons, ils sont parmi les paradigmes expérimentaux les mieux étudiés auprès des populations présentant un trouble d'anxiété. Ces derniers ont d'ailleurs fait l'objet de nombreuses recensions des écrits et méta-analyses dans les populations adultes et pédiatriques (p. ex., voir Duits *et al.*, 2015; Graham et Milad, 2011; McGuire, Orr, Essoe, *et al.*, 2016; Milad et Quirk, 2012; Shechner, Hong, Britton, Pine et Fox, 2014).

Le conditionnement classique de la peur est un processus par lequel un stimulus conditionné (SC), tel qu'une figure géométrique ou un visage neutre, suite à

l'appariement répété avec un stimulus inconditionné aversif (SI), tel qu'un bruit fort ou un choc électrique, provoque une réponse conditionnée de peur lorsqu'il est présenté seul. Le SC acquiert une fonction de signalisation de l'arrivée, plus ou moins probable, d'un SI aversif. Pour sa part, l'extinction de la réponse conditionnée de peur est l'apprentissage que le SC ne prédit plus l'arrivée, plus ou moins probable, du SI. Lors de la procédure d'extinction, l'individu fait un nouvel apprentissage. Il apprend à ne plus répondre à un stimulus qui est redevenu fonctionnellement neutre. Il apprend ainsi à inhiber la réponse conditionnée de peur. Spécifiquement, la présentation répétée du SC en l'absence du SI entraîne une diminution de la réponse conditionnée de peur (Pavlov, 1927).

Une variante des tâches de conditionnement classique est le conditionnement différentiel de la peur. Dans ce paradigme, deux stimuli conditionnés sont utilisés : le SC+ et le SC- (Lissek *et al.*, 2005). Le SC+ est le stimulus conditionné qui sera apparié à un SI sur un certain nombre d'essais. Le SC+ acquiert la fonction de signalisation de l'arrivée, plus ou moins probable, du stimulus aversif. Pour sa part, le SC- est un stimulus conditionné qui ne sera jamais associé au stimulus inconditionnel. Il devient un signal de sécurité, car il signale l'absence du SI aversif. Dans ce type de paradigme, les réponses conditionnées de peur au SC+ sont comparées aux réponses de peur au SC- durant les phases de conditionnement et d'extinction de la peur. Chez les sujets sains, on s'attend généralement à observer des réponses comportementales de peur plus grandes au SC+ par rapport au SC- lors du conditionnement de la peur. On parle alors d'un conditionnement différentiel réussi, témoignant d'une bonne discrimination entre les informations menaçantes et sécuritaires. Au cours de l'extinction, les réponses de peur au SC+ diminuent progressivement, conduisant à la disparition des différences dans les réponses de peur au SC+ par rapport au SC- (Lissek *et al.*, 2005).

1.2.2 Le conditionnement différentiel de la peur comme outils d'évaluation de la régulation de la peur dans les troubles anxieux

D'un point de vue expérimental, plusieurs avantages notables sont associés à l'utilisation de paradigmes de conditionnement différentiel de la peur lors de l'étude des mécanismes de régulation de la peur et de l'anxiété. Ils incluent : 1) la possibilité d'examiner les différences entre les groupes quant à leur patron de réponse discriminatoire au SC+ en comparaison au SC-; 2) un meilleur contrôle pour la possibilité d'interprétations non-associatives des résultats; et 3) la possibilité d'examiner les différences entre les groupes quant à leur capacité à inhiber leurs réponses de peur, reflétant la persistance de la peur dans les troubles anxieux de même que le mécanisme d'action de certaines interventions thérapeutiques. Pour ces différentes raisons, dans l'objectif d'étudier les processus d'acquisition et d'inhibition des réponses de peur, le paradigme expérimental utilisé dans cette thèse reposera sur des tâches de conditionnement différentiel et d'extinction de la peur.

En plus de susciter l'expression de la peur – émotion caractéristique des troubles anxieux – le conditionnement différentiel de la peur permet d'examiner les différences entre les groupes quant à leur patron de réponse discriminatoire au SC+ en comparaison au SC-. Chez l'adulte, les troubles anxieux sont associés à des réponses de peur accrues à la menace et peuvent altérer la capacité à exprimer des réponses différentes entre les conditions menaçantes et sécuritaires (Lissek *et al.*, 2005). Ainsi, dans un paradigme de conditionnement différentiel, plusieurs patrons de réponse peuvent être observés.

D'abord, une difficulté à acquérir un conditionnement différentiel peut se manifester par une similarité dans l'amplitude des réponses de peur au SC+ et au SC-. En ce sens, une récente méta-analyse traitant du conditionnement de la peur dans les troubles

anxieux (incluant 44 études) a conclu que les troubles anxieux étaient plus fréquemment associés à des réponses comportementales excessives de peur aux SC- lors du conditionnement de la peur, et ce, indépendamment de la mesure dépendante (réponses subjectives ou physiologiques de peur) (Duits *et al.*, 2015). Ce patron de réponse est généralement interprété comme un déficit des processus inhibitoires en réponse aux informations sécuritaires, modèle proposé par Davis et collègues (2000), ou comme une généralisation de la peur aux stimuli sécuritaires (Lissek *et al.*, 2005). Suivant cette dernière hypothèse, et considérant que les stimuli utilisés dans les paradigmes expérimentaux partagent souvent plusieurs caractéristiques (p. ex., des formes géométriques, des lumières de couleur différente, des visages), le patient pourrait avoir de la difficulté à discriminer le SC+ du SC- et avoir tendance à généraliser ses réponses de peur à l'ensemble des stimuli. Puisque cela peut exprimer un déficit à identifier les informations qui distinguent la condition sécuritaire de la condition menaçante, cette interprétation n'est pas en contradiction avec le modèle de Davis et collègues (Lissek *et al.*, 2005). En somme, la présence d'une condition sécuritaire permet d'examiner les différences individuelles pour la capacité à inhiber les réponses de peur dans des circonstances qui ne sont pas associées à un danger imminent.

Un autre cas de figure pourrait être des réponses de peur discriminatoires similaires entre les groupes, soit des réponses plus élevées au SC+ en comparaison au SC-, mais où les réponses de peur seraient plus élevées à l'ensemble des conditions expérimentales dans l'un des groupes. Par exemple, on pourrait observer des niveaux de peur accrus pour le SC+ et le SC- chez les participants anxieux en comparaison aux participants témoins, indépendamment de leur capacité à faire l'acquisition d'un conditionnement différentiel. Ainsi, la présence d'une condition sécuritaire n'entrave pas l'étude des différences dans la magnitude des réponses de peur entre les groupes.

Un deuxième avantage au paradigme de conditionnement différentiel de la peur est le meilleur contrôle quant aux possibles interprétations non-associatives des résultats (Lissek *et al.*, 2005); c'est-à-dire que l'augmentation des réponses de peur observée pour le stimulus conditionné ne soit pas le résultat d'un apprentissage associatif. Tel qu'il a été mentionné, une réactivité accrue à la menace de même qu'un déficit des processus inhibitoires aux stimuli sécuritaires sont reconnus dans les troubles anxieux. Les tâches de conditionnement de la peur permettent d'examiner ces deux propensions. Toutefois, dans un paradigme de conditionnement classique où il n'y a pas de condition sécuritaire, la réactivité accrue au SC pourrait s'expliquer par une augmentation de la réactivité du participant entourant la présentation d'un SI. La Figure 1.1 illustre ce phénomène. Cette figure illustre le tracé fictif de la réponse électrodermrale (RED) entre les essais d'une tâche de conditionnement classique. Une augmentation de la RED est observée lors de la présentation du SI, laquelle perdure à l'essai suivant. Les encadrés montrent que la RED enregistrée pour un essai donné peut résulter d'une augmentation de la réactivité d'un individu entourant la présentation d'un SI. Ainsi, les réponses de peur au SI peuvent contaminer les réponses enregistrées pour le SC lorsqu'il n'est pas apparié au SI. Dans ce cas de figure, l'augmentation des réponses de peur au SC survient indépendamment d'un apprentissage associatif entre un SC et un SI. À noter que le protocole d'analyse des RED dans les études de cette thèse prévient cette éventualité (Dubé *et al.*, 2009).

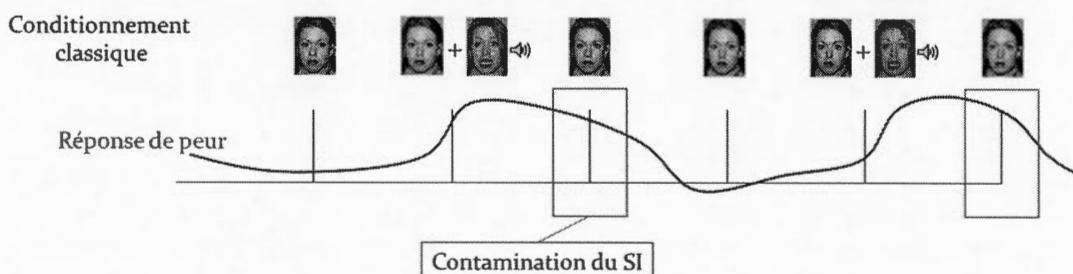


Figure 1.1 Exemple illustrant la possibilité d'une interprétation non-associative des résultats. La figure illustre un tracé fictif de la réponse électrodermrale dans une tâche de conditionnement classique. SI : stimulus inconditionnel de peur.

Cela dit, la littérature scientifique indique que les réponses de peur plus élevées pour l'ensemble des conditions et l'absence de réponses de peur discriminatives entre le SC+ et le SC- chez les patients anxieux sont indépendantes de leur capacité à faire un apprentissage associatif entre un SC et un SI. En effet, tout comme les sujets sains, les patients anxieux rapportent des « niveaux de conscience » élevés quant à l'association ou l'absence d'association entre les SC et le SI (Lissek *et al.*, 2005). Cette mesure est généralement obtenue auprès du participant après qu'il ait complété la tâche (p. ex., « Est-ce que le SI a été présenté avec stimulus X? avec le stimulus Y? »). Or, la présence d'une condition sécuritaire permet de s'assurer que la contingence de renforcement entre le SC+ et le SI et que l'absence de contingence de renforcement entre le SC- et le SI ont bien été identifiées par les participants.

Quant à l'étude des mécanismes de régulation de la peur, l'extinction permet d'observer et de mesurer la capacité d'un individu à apprendre qu'une situation préalablement associée à la menace ne prédit plus de conséquence négative ou de danger. Tel que mentionné précédemment, une diminution progressive des réponses différentielles entre le SC+ et le SC- est attendue au cours de la phase d'extinction. La persistance de réponses de peur élevées au SC+, au SC+ en comparaison au SC- (réponse différentielle) ou à l'ensemble des conditions expérimentales (SC+ et SC-) reflète une difficulté à inhiber les réponses de peur lorsque la menace est disparue. On parle alors d'une résistance à l'extinction, phénomène caractéristique chez les adultes présentant un trouble d'anxiété (Duits *et al.*, 2015; Lissek *et al.*, 2005). Cette propension demeure toutefois peu étudiée chez les jeunes. Étudier ce processus est pertinent sur le plan clinique puisqu'il permet de mieux comprendre les mécanismes d'action de certaines interventions utilisées dans le traitement des troubles anxieux. Par exemple, les thérapies cognitive-comportementales centrées sur l'exposition sont basées sur le principe d'extinction de la peur (Hofmann, 2008).

En résumé, le paradigme de conditionnement différentiel donne accès aux phénomènes de réactivité accrue à la peur dans les troubles anxieux, d'expression de réponses de peur discriminatives entre les indices menaçants et sécuritaires (à l'opposé de réponses témoignant d'une généralisation de la peur ou de difficultés à inhiber les réponses de peur à une condition sécuritaire) et il améliore la viabilité des interprétations associatives pouvant être tirées des résultats. Quant aux tâches d'extinction, elles donnent accès au phénomène de résistance à l'extinction des réponses de peur lorsque la menace est disparue et nous permettent de mieux comprendre les principes d'action d'interventions thérapeutiques utilisées dans le traitement des troubles anxieux.

1.2.3 Contraintes méthodologiques auprès des populations pédiatriques

Bien que plusieurs avantages soient associés à l'utilisation de paradigmes de conditionnement de la peur dans les populations aux prises avec des troubles anxieux, l'utilisation de tâches de conditionnement et d'extinction de la peur chez les jeunes constitue un défi important. En effet, la majorité des études réalisées chez l'humain et l'animal utilisent des SI hautement aversifs tels que des chocs électriques (*Lissek et al.*, 2005; Milad et Quirk, 2012; Milad, Rauch, Pitman et Quirk, 2006). Toutefois, en raison de contraintes éthiques, ce type de SI ne peut pas être employé auprès de populations pédiatriques (*Lau et al.*, 2008; Pine, Helfinstein, Bar-Haim, Nelson et Fox, 2009). Les tâches de conditionnement et d'extinction de la peur employées dans la recherche pédiatrique doivent néanmoins présenter un SI qui déclenchera une réaction de peur importante afin de prévenir l'habituation à ce dernier durant la phase d'acquisition. Dans de telles circonstances, l'étude des processus d'inhibition de la peur lors de la phase d'extinction deviendrait impossible (*Lau et Waters*, 2016; Pine *et al.*, 2009). Le principal défi repose donc dans le choix d'un SI sécuritaire et éthiquement acceptable.

Les tâches de conditionnement différentiel et d'extinction de la peur utilisées dans cette thèse doctorale ont été développées pour répondre à ces contraintes. Introduit par Lau et collègues (2008), le paradigme *Screaming lady* a été validé comme montrant des effets comportementaux robustes lors du conditionnement et de l'extinction de la peur chez les populations pédiatriques et adultes en bonne santé mentale et présentant des troubles anxieux (Chauret *et al.*, 2014; Den, Graham, Newall et Richardson, 2015; Glenn, Klein, *et al.*, 2012; Haddad, Pritchett, Lissek et Lau, 2012; Lau *et al.*, 2011; Lau *et al.*, 2008; McGuire, Orr, Wu, *et al.*, 2016; Schiele *et al.*, 2016). Le SI utilisé dans ce paradigme est constitué de la photo du visage d'une femme exprimant une émotion de peur jumelée à un cri strident de peur. Bien que moins aversif que les chocs électriques (Glenn, Lieberman et Hajcak, 2012), ce SI a été validé comme déclenchant des réponses de peur significative auprès des populations pédiatriques et de manière plus conforme aux réponses de peur observées chez l'adulte en comparaison à d'autres SI (Glenn, Klein, *et al.*, 2012; Schmitz *et al.*, 2011).

1.2.4 Études comportementales chez les jeunes présentant ou à risque de présenter un trouble d'anxiété

Une récente recension des écrits a conclu que les enfants et adolescents présentant un trouble d'anxiété faisaient l'acquisition d'un conditionnement différentiel similaire à celui des jeunes en bonne santé mentale (McGuire, Orr, Essoe, *et al.*, 2016), soit par l'expression de réponses comportementales de peur plus grandes au SC+ par rapport au SC- lors du conditionnement de la peur. Les jeunes patients exprimeraient toutefois des niveaux de peur plus élevés à l'ensemble des SCs en comparaison aux jeunes témoins, et ce, tant sur les mesures subjectives que physiologiques de peur (McGuire, Orr, Essoe, *et al.*, 2016). En contrepartie, la recension des écrits de Lau et Waters (2016) a mis en évidence la présence de divergences entre les études de

conditionnement réalisées chez les jeunes anxieux, et selon les types de mesure comportementale utilisés. En effet, des réponses de peur plus élevées au SC+ et/ou au SC- sont rapportées pour ces mesures (Lau et Waters, 2016). Par exemple, des patrons de conditionnement différentiel plus importants chez les jeunes patients au niveau des réponses subjectives de peur (Craske, Waters, *et al.*, 2008; Haddad, Bilderbeck, James et Lau; Waters *et al.*, 2009), de même que des réponses physiologiques de peur semblables entre les groupes (Britton *et al.*, 2013; Liberman, Lipp, Spence et March, 2006) se retrouvent dans la littérature scientifique.

Suite au conditionnement de la peur, une altération des capacités à diminuer les réponses conditionnées de peur malgré la présentation répétée du SC+ en l'absence du SI est généralement observée chez les jeunes anxieux en comparaison aux jeunes témoins (McGuire, Orr, Essoe, *et al.*, 2016). En effet, une résistance à l'extinction a été rapportée chez les jeunes anxieux pour les mesures subjectives (Britton *et al.*, 2013; Craske, Waters, *et al.*, 2008; Liberman *et al.*, 2006) et physiologiques (Craske, Waters, *et al.*, 2008; Liberman *et al.*, 2006; Waters *et al.*, 2009) de peur. La persistance de réponses de peur se manifestait soit par des réponses plus élevées au SC+, au SC+ en comparaison au SC- (réponse différentielle) ou à l'ensemble des SCs. Ces résultats suggèrent une atteinte des processus inhibitoires sous-jacents à l'extinction de la peur. D'autres études ont également rapportées des patrons de réponses similaires entre les jeunes anxieux et en bonne santé mentale sur différentes mesures physiologiques de peur (Britton *et al.*, 2013), ainsi qu'une extinction de la peur réussie (Waters *et al.*, 2009) ou une résistance à l'extinction (Lau *et al.*, 2008) pour l'ensemble des groupes sur les mesures subjectives de peur.

À notre connaissance, seulement deux études ont examiné les réponses de peur chez les jeunes à risque parental de développer un trouble d'anxiété à l'aide de tâches de conditionnement et d'extinction de la peur. Dans le contexte d'un conditionnement

différentiel de la peur ($SC+ > SC-$) similaire entre les jeunes anxieux, à risque parental d'anxiété et témoins pour les réponses subjectives de peur et les réponses électrodermiques (RED) (Craske, Waters, *et al.*, 2008; Waters, Peters, Forrest et Zimmer-Gembeck, 2014), les jeunes anxieux et à risque d'anxiété ont montré des RED plus élevées à l'ensemble des SCs lors du conditionnement (Craske, Waters, *et al.*, 2008) et de l'extinction (Craske, Waters, *et al.*, 2008; Waters *et al.*, 2014) en comparaison aux jeunes témoins. Ainsi, une résistance à l'extinction est observée pour les mesures physiologiques de peur chez les jeunes anxieux et à risque familial d'anxiété. Toutefois, la persistance des réponses subjectives de peur apparaît spécifique à la présence d'un trouble d'anxiété chez les jeunes.

En somme, ces études suggèrent des altérations comportementales similaires chez les jeunes anxieux et à risque familial de développer un trouble d'anxiété lors de l'acquisition et de l'extinction de la peur en comparaison aux jeunes en bonne santé mentale. Principalement, la persistance de réponses de peur à un SC en l'absence d'une contingence SC-SI est d'intérêt clinique lorsqu'on s'intéresse aux marqueurs de risque du développement des troubles anxieux.

1.3 Le circuit neuronal de la peur

1.3.1 Anatomie et fonctionnement du circuit neuronal de la peur

L'anxiété et le risque de développer un trouble d'anxiété ont été associés à des altérations dans le fonctionnement du circuit neuronal de la peur, qui inclut l'amygdale et le cortex préfrontal (CPF) (Blackford et Pine, 2012; Duval *et al.*, 2015; Jovanovic *et al.*, 2013; Pine, 2007). Ce circuit neuronal est impliqué dans l'apprentissage de la peur et dans la régulation des comportements et cognitions associés aux stress et à l'anxiété.

(Delgado, Olsson et Phelps, 2006; Lissek, 2012; Shechner *et al.*, 2014). Plus spécifiquement, l’amygdale est impliquée dans la détection et la réponse aux menaces imminentes (LeDoux et Pine, 2016). Elle joue un rôle important dans l’expression physiologique de la peur de même que dans son acquisition (Lissek, 2012; Phelps, 2006). Pour sa part, le CPF peut être divisé en trois grandes sous-régions, soit les portions : a) ventrale qui englobe le cortex orbitofrontal (COF) ou les aires de Brodmann (AB) 10, 11 et 47; b) médiane qui inclue le cortex cingulaire antérieur (CCA) ou AB 24, 25 et 32; et c) dorsale composée des AB 9 et 46 (Pine, 2007). Les portions ventrale et dorsale peuvent également être divisées en sous-régions médiane et latérale. Les processus de régulation émotionnelle et d’inhibition des réponses de peur reposent sur les portions ventrale et médiale du CPF, et plus particulièrement le CCA (voir Blackford et Pine, 2012; Delgado, Nearing, LeDoux et Phelps, 2008; Milad, Rauch, *et al.*, 2006; Quirk et Beer, 2006; Sotres-Bayon et Quirk, 2010 pour des recensions des écrits).

Tant chez l’humain que chez l’animal, on observe que l’activation des portions ventrale et médiane du CPF inhibe l’activité de l’amygdale par un traitement descendant, ce qui permet de diminuer les réactions émotionnelles en réponse à la menace et d’interpréter les informations ambiguës ou menaçantes de manière plus positive (Kim, Somerville, Johnstone, Alexander et Whalen, 2003; Milad, Goldstein, *et al.*, 2006; Phelps, 2006; Phelps, Delgado, Nearing et LeDoux, 2004). Ce traitement descendant est essentiel aux processus d’extinction de la peur, soit lors de l’inhibition des réponses de peur lorsque la menace a disparue (Akirav et Maroun, 2007; Davidson, 2004; Gottfried et Dolan, 2004; Milad, Rauch, *et al.*, 2006; Phelps *et al.*, 2004; Quirk et Beer, 2006). Tel qu’il a été mentionné précédemment, les processus d’extinction de la peur sont reconnus comme étant altérés dans les troubles anxieux (Duits *et al.*, 2015; Milad et Quirk, 2012).

Outre les régions communément associées à la régulation des émotions et de la peur, le CPF dorso-latéral est impliqué dans la modulation des réponses de peur chez les adultes sujets à l'anxiété (Campbell-Sills *et al.*, 2011). En effet, un lien entre une régulation émotionnelle réussie et le recrutement du CPF dorso-latéral a été établi dans plusieurs études (Blackford et Pine, 2012; Delgado *et al.*, 2008; Ochsner et Gross, 2005). Cependant, contrairement aux portions ventrale et médiane du CPF, le CPF dorso-latéral a peu de connexions directes avec l'amygdale. Son implication dans le traitement descendant serait plutôt indirecte, c'est-à-dire qu'il permettrait une régulation de l'activation de l'amygdale de par ses connexions avec le CPF médian (Ghashghaei, Hilgetag et Barbas, 2007; Milad, Rauch, *et al.*, 2006).

Enfin, l'hippocampe antérieur, structure sous-corticale adjacente à l'amygdale, est décrit comme jouant un rôle modulateur entre l'amygdale et le CPF dans l'apprentissage associatif et l'extinction de la peur (Graham et Milad, 2011; Lissek, 2012; Sotres-Bayon, Cain et LeDoux, 2006). De plus, il serait à la base des processus de discrimination et de généralisation des réponses de peur (Lissek, 2012). Cependant, selon les données de la recherche chez l'humain, l'implication de l'hippocampe est plutôt associée avec l'apprentissage contextuel de la peur et à la rétention de l'extinction dans le temps (Ji et Maren, 2007; Kalisch *et al.*, 2006; Kim et Richardson, 2010; Milad *et al.*, 2007). À la différence du conditionnement classique basé sur l'apprentissage associatif entre un SC et un SI, le conditionnement contextuel renvoie à un apprentissage dont le rappel dépendrait et serait facilité par la similitude des contextes dans lesquels (ou des indices en présence desquels) l'apprentissage a d'abord été réalisé et dans lequel on doit s'en rappeler (Malcuit *et al.*, 1995). De plus, les paradigmes s'intéressant à la rétention de l'extinction dans le temps comprennent une seconde session d'expérimentation. Or, contrairement aux résultats obtenus chez l'animal, les paradigmes de conditionnement classique ou différentiel de la peur, de même que les paradigmes d'extinction de la peur prenant place à l'intérieur d'une

même session, ne solliciteraient pas ou très peu l'hippocampe chez l'humain (Marschner, Kalish, Vervliet, Vansteenwegen et Büchel, 2008; Sehlmeyer *et al.*, 2009). Pour ces raisons, l'hippocampe n'a pas fait l'objet d'étude dans cette thèse.

1.3.2 Études en imagerie fonctionnelle chez les jeunes présentant ou à risque de présenter un trouble d'anxiété

Jusqu'à présent, peu d'études ont été réalisées en neuroimagerie afin d'examiner la relation entre le circuit neuronal de la peur, l'anxiété et le risque de développer un trouble anxieux chez les jeunes. Par ailleurs, aucune étude n'a étudié la relation entre le risque parental de développer un trouble d'anxiété et le fonctionnement du circuit neuronal de la peur à l'aide de tâches de conditionnement et d'extinction de la peur.

Des dysfonctions du circuit neuronal de la peur en lien avec l'anxiété et différents facteurs de risque associés aux troubles anxieux ont néanmoins été démontrées en réponse à différents types de stimuli menaçants chez les enfants et les adolescents. D'abord, une hyperactivité de l'amygdale a été observée lors de la présentation de visages de peur ou de colère chez les jeunes anxieux et les jeunes présentant des facteurs de risque aux troubles anxieux (p. ex., présentant un tempérament anxieux ou ayant subi de l'adversité tôt lors du développement) en comparaison aux jeunes témoins (Blackford et Pine, 2012; Killgore et Yurgelun-Todd, 2005; Maheu *et al.*, 2010; McClure *et al.*, 2007; Perez-Edgar *et al.*, 2007). Ce patron d'activation en réponse à la menace correspond aux patrons de réponse observés dans l'amygdale lors du conditionnement et de l'extinction de la peur chez les adultes anxieux et à risque de développer un trouble anxieux (Barrett et Armony, 2009; Indovina, Robbins, Nunez-Elizalde, Dunn et Bishop, 2011; Lissek, 2012; Sehlmeyer *et al.*, 2011).

Par ailleurs, les troubles anxieux au sein de population pédiatrique ont été associés à des activations accrues du CPF lors du traitement d'informations menaçantes (Blackford et Pine, 2012). Étonnamment, lors de la tâche de conditionnement du paradigme *Screaming lady*, Haddad et collègues (2015) ont plutôt rapporté la sous-activation de différentes régions impliquées dans le circuit neuronal de la peur chez les jeunes anxieux en comparaison aux jeunes témoins en réponse au stimulus menaçant (SC+), incluant le CPF dorso-latéral, le CPF ventro-médian et l'amygdale. Ces résultats doivent toutefois être interprétés avec prudence compte tenu du petit échantillon (15 patients anxieux et 11 jeunes témoins) et des petites tailles d'effet de cette étude Haddad *et al.*, 2015. Enfin, une étude récente s'intéressant au maintien de l'extinction de la peur dans le temps a rapporté la sous-activation du CCA subgénual chez les jeunes anxieux, de même qu'une association entre l'hyperactivation du CPF ventral (AB10) et la bonne discrimination des indices menaçant et sécuritaire, en comparaison à de jeunes témoins (Britton *et al.*, 2013).

Bien que les patrons d'activation au sein du CPF lors du conditionnement et de l'extinction de la peur paraissent confus entre les études, les mécanismes compensatoires du CPF sur la sévérité des symptômes et des traits d'anxiété ont été établis dans la littérature scientifique. Par exemple, Monk et collègues ont observé que l'activation du CPF ventro-latéral, ou AB47, permettait aux jeunes souffrant d'un trouble d'anxiété généralisée de réguler l'hyperactivité de leur amygdale et de diminuer leurs réponses initiales de peur en réponse à la menace (Monk *et al.*, 2006; Monk *et al.*, 2008). Ces auteurs suggèrent que la corrélation négative entre l'activation du CPF ventro-latéral et celle de l'amygdale est compatible avec un traitement descendant, aidant ainsi les jeunes patients à réduire la sévérité de leurs symptômes d'anxiété. D'autres travaux ont rapporté des patrons de résilience dans le CPF chez des jeunes sans trouble psychiatrique, mais à risque d'anxiété en raison de leur tempérament anxieux. En effet, Telzer et collègues (2008) ont montré que la sévérité des traits

anxieux était associée à une augmentation de l'activation du CPF dorso-latéral lors du traitement de visages menaçants chez les enfants et les adolescents. Les résultats de cette étude sont représentatifs de ceux rapportés dans la littérature scientifique chez l'adulte. En effet, bien que les patrons d'activation au sein du CPF ne font pas consensus dans les études de conditionnement réalisées chez les adultes à risque d'anxiété en raison de leur tempérament anxieux (Barrett et Armony, 2009; Indovina *et al.*, 2011; Sehlmeyer *et al.*, 2011), l'observation de mécanismes de compensation du CPF sur les traits d'anxiété est constante. Ces travaux renforcent l'hypothèse selon laquelle l'émergence de l'anxiété peut être contrôlée par un bon fonctionnement du CPF chez les individus à risque de développer des troubles anxieux.

En somme, un traitement descendant permettant de réduire l'hyperactivité de l'amygdale et les symptômes d'anxiété lorsqu'exposé à des situations anxiogènes a été rapporté chez les patients anxieux et chez les jeunes présentant des facteurs de risque aux troubles anxieux. Toutefois, ces populations diffèrent quant à leur présentation clinique puisque les jeunes identifiés comme à risque d'anxiété ne rencontrent pas les critères diagnostiques pour un trouble anxieux. Malgré le fait que ces populations n'aient pas été comparées au sein d'une même étude en neuroimagerie, le fonctionnement du circuit neuronal de la peur des jeunes à risque d'anxiété pourrait indiquer des marqueurs de résilience aux troubles anxieux lorsque comparé à celui des jeunes présentant un trouble d'anxiété. Également, des marqueurs de risque à l'émergence d'une psychopathologie pourraient être mis en évidence en comparant ces jeunes à une population en bonne santé mentale. Faire de tels travaux chez les jeunes, dont le potentiel de changement est particulièrement grand (p. ex., malléabilité psychologique, plasticité cérébrale), est crucial. Les retombées de ces recherches pourraient permettre de mieux intervenir et donc d'interrompre les perturbations psychologiques liées aux troubles anxieux tôt lors du développement, avant que celles-ci deviennent chroniques.

1.4 L'adolescence comme une période de vulnérabilité aux troubles anxieux

L'adolescence est une période de transition importante à plusieurs égards, soit sur les plans social, physiologique, hormonal, neurologique, etc. Parmi les impacts de ces changements sur les comportements et les émotions des adolescents, le passage de l'enfance à l'âge adulte est décrit comme une période de développement critique pour l'apprentissage de la peur (King *et al.*, 2014). Par ailleurs, cette période est associée aux taux de prévalence les plus élevés pour les troubles anxieux (Merikangas *et al.*, 2009). Au cours du développement, la maturation des régions du circuit neuronal de la peur et les changements dans les capacités à réguler les émotions sont décrits comme étant non-linéaires, et ce, tant chez l'humain que chez l'animal (King, Pattwell, Sun, Glatt et Lee, 2013).

Dans la dernière décennie, de grands efforts ont été investis afin de mieux comprendre le circuit neural de la peur sous-jacent à la réactivité émotionnelle accrue des adolescents (Casey, 2015; Casey, Jones, *et al.*, 2010; Ernst *et al.*, 2006; Somerville *et al.*, 2010). Plusieurs modèles ont d'ailleurs été proposés pour faire le pont entre les résultats des études comportementales chez les jeunes et des études en imagerie chez les adultes et les animaux. Ces modèles visent à fournir une explication neurobiologique quant aux altérations des capacités d'autocontrôle observées chez les adolescents, soit les capacités à inhiber les désirs, émotions et actions indésirables en vertu de comportements appropriés (voir Casey, 2015 pour une recension des écrits). Deux modèles offrant une perspective neurobiologique pour expliquer la vulnérabilité des adolescents à développer un trouble d'anxiété ont attiré l'attention des chercheurs.

D'abord, Ernst et collègues (2006) ont proposé le modèle triadique des comportements motivés (*Triadic model*) qui s'appuie sur l'hypothèse selon laquelle les comportements résultent de l'implication des systèmes comportementaux et neuronaux : 1) d'approche

(axé sur la récompense); 2) d'évitement de la menace; et 3) de régulation. Ce modèle divise le système limbique en deux sous-systèmes, soit le système des récompenses reposant sur le striatum ventral et le système d'évitement reposant sur l'amygdale. Pour sa part, le système de régulation reposeraient sur les portions ventrale et médiane du CPF et permettrait de coordonner la contribution des systèmes d'approche et d'évitement dans les comportements d'un individu.

Ce modèle postule que l'immaturité du système de régulation chez les adolescents ne lui permet pas d'assumer son rôle de superviseur sur les systèmes d'approche et d'évitement, soit en modulant l'activité dans le striatum ventral et l'amygdale. Le comportement des adolescents serait donc principalement orienté par la recherche de récompenses et leur capacité à détecter la menace serait sous-optimale. La propension des adolescents à adopter des comportements risqués s'expliquerait donc par un système des récompenses dominant, un système d'évitement sous-optimal et/ou un système régulateur inefficace (Ernst *et al.*, 2006). De plus, le comportement des adolescents se forgerait principalement au travers des expériences positives sur le plan social, impliquant le système des récompenses, dans le but d'éviter de faire des erreurs et d'être rejeté, impliquant le système d'évitement (Guyer, Silk et Nelson, 2016).

Si les altérations du système des récompenses tel que proposé par Ernst et collègues chez les adolescents semblent appuyées par les données de la recherche, les auteurs rapportent peu d'études validant leur proposition d'un système d'évitement déficient (Guyer *et al.*, 2016; Schriber et Guyer, 2016). L'expression des comportements motivés impliquerait principalement le striatum ventral et le CPF. De plus, bien que les auteurs postulent que la perturbation de l'un de ces systèmes puisse contribuer à l'expression d'un trouble d'anxiété dans le développement, leur proposition quant aux mécanismes prédisposant les adolescents aux troubles anxieux demeure incomplète. Ce modèle semble avoir été développé afin d'expliquer les problèmes

comportementaux associés au système des récompenses (p. ex., impulsivité, troubles de consommation, apprentissage social). En somme, l'état actuel des connaissances ne permet pas de valider leur proposition expliquant l'importante prévalence des troubles anxieux chez les adolescents.

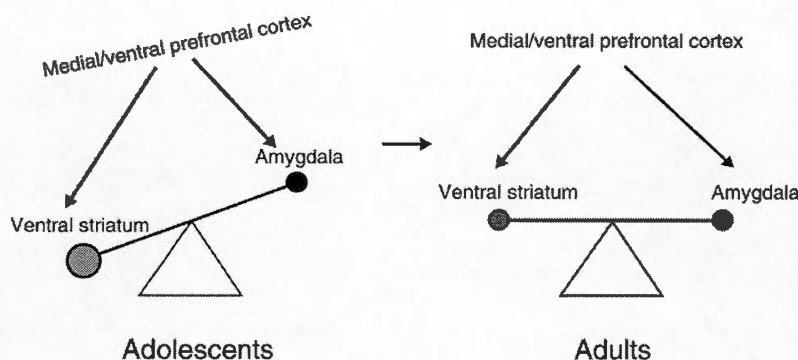


Figure 1.2 Modèle triadique des comportements motivés (Ernst *et al.*, 2006).

Le modèle du débalancement (*Imbalance model*), introduit par Casey et collègues, est le deuxième modèle ayant suscité l'intérêt des chercheurs en neurodéveloppement. Il a été élaboré en s'appuyant sur les études empiriques qui examinaient les transitions développementales de l'enfance à l'adolescence, et de l'adolescence jusqu'à l'âge adulte. Il intègre également les données existantes chez l'humain et l'animal. Le modèle du débalancement postule que les changements comportementaux à l'adolescence peuvent être expliqués par un déséquilibre entre la maturation précoce des structures sous-corticales (p. ex., striatum et amygdale) et la maturation tardive des régions du CPF au cours de l'adolescence (Casey, 2015; Casey, Jones, *et al.*, 2010; Somerville *et al.*, 2010).

Tout comme le modèle triadique, le modèle du débalancement s'est d'abord penché sur la diminution des capacités d'autocontrôle chez les adolescents, soit leurs capacités à

inhiber les désirs, émotions et actions indésirables en vertu de comportements appropriés. Leur première proposition énonçait que les comportements adaptés requièrent de bonnes capacités à contrôler l'impulsivité et à repousser les gratifications immédiates, habiletés qui reposeraient sur le CPF et qui se développeraient de l'enfance à l'adolescence (Casey, Getz et Galvan, 2008; Casey, Tottenham, Liston et Durston, 2005). Ainsi, les auteurs observaient que la propension à adopter des comportements impulsifs diminuait de l'enfance à l'adolescence grâce à un meilleur contrôle cognitif. En contrepartie, ils suggéraient que l'accroissement des comportements risqués à l'adolescence serait plutôt lié à une implication importante du striatum, région motivée par la recherche de plaisir, en association à un traitement descendant immature et inefficace depuis le CPF. En opposition au modèle triadique, les auteurs suggéraient alors que le développement de certaines capacités, notamment sur le plan cognitif, était linéaire, alors que certaines perturbations comportementales étaient plutôt influencées par la maturation non linéaire de différents systèmes et structures cérébrales sous-corticales impliqués dans l'expression des comportements et des émotions.

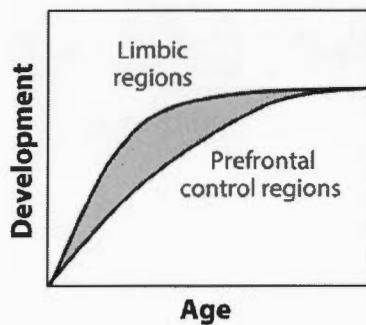


Figure 1.3 Modèle du débalancement (Casey, 2015).

Dans un deuxième temps, le modèle du débalancement s'est intéressé aux facteurs neurobiologiques sous-jacents à l'émotionnalité accrue des adolescents (Casey, Jones, *et al.*, 2010). Contrairement au modèle triadique qui suggère que les altérations

comportementales des adolescents s'expliqueraient par un biais pour les stimuli plaisants et des capacités réduites à détecter la menace, Casey et collègues postulent que les adolescents présentent une hypersensibilité pour les informations plaisantes et menaçantes. Le débalancement entre la maturation précoce de l’amygdale et la maturation prolongée du CPF ventral est ciblé comme principal mécanisme neurobiologique prédisposant les adolescents à l’anxiété.

Cette proposition est appuyée par les études montrant des niveaux d’activation accrus dans l’amygdale en réponse à des stimuli menaçants, soit des visages exprimant de la peur, chez les adolescents en comparaison aux adultes (Guyer *et al.*, 2008; Monk *et al.*, 2003). Des capacités réduites à inhiber les réponses de peur et à recruter le CPF dans un traitement descendant sont également notées chez les adolescents en comparaison aux enfants et aux adultes, et ce, tant chez l’humain que chez les rongeurs (p. ex., voir Hare *et al.*, 2008; Pattwell *et al.*, 2012; voir Baker, Den, Graham et Richardson, 2014; Jovanovic *et al.*, 2013; King *et al.*, 2014 pour des recensions des écrits). Par conséquent, la régulation des comportements durant cette période développementale requiert des efforts importants (Dreyfuss *et al.*, 2014).

Parallèlement, une amélioration des capacités à réguler les émotions et une augmentation de l’activation au sein du CPF lors de tâches de conditionnement de la peur, de traitement de la menace et de contrôle attentionnel sont observées au cours du développement ou chez les adultes en comparaison aux adolescents (Blackford et Pine, 2012; Lau *et al.*, 2011; Rubia *et al.*, 2006; Yurgelun-Todd et Killgore, 2006). Dans un même ordre d’idée, une réduction de l’activation dans l’amygdale avec l’âge en réponse à des visages de peur et lors de l’utilisation de stratégies cognitives pour la régulation des émotions a été associée à une meilleure modulation de son activité par le CPF (Gee *et al.*, 2013; McRae *et al.*, 2012; Monk *et al.*, 2003).

Il est à noter que la majorité de ces travaux a comparé les patrons de réponse comportementale ou neuronale entre les adultes et les adolescents. Ce type de devis expérimental permet d'inférer sur les changements se produisant de l'adolescence à l'âge adulte, mais ils ne permettent pas d'apprécier les changements survenant spécifiquement au cours de la période singulière de l'adolescence dans les différents systèmes impliqués dans la régulation des émotions. Ceci soulève l'importance d'étudier le circuit neuronal de la peur durant cette période développementale afin de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents aux altérations comportementales et émotionnelles chez ces jeunes. De plus, malgré les avantages liés à l'utilisation de tâches de conditionnement et d'extinction de la peur dans l'étude des processus sous-jacents aux troubles anxieux, peu d'études ont utilisé ces tâches en neuroimagerie chez les jeunes. Les contraintes éthiques et méthodologiques associées à ces paradigmes en sont en partie responsables. Les prochaines sections font la recension des écrits s'intéressant aux influences du développement sur les réponses comportementales et sur le fonctionnement du circuit neuronal de la peur lors du conditionnement différentiel et de l'extinction de la peur.

1.4.1 Le conditionnement différentiel de la peur dans le développement : études comportementales

La capacité à faire un apprentissage différentiel serait présente dès les premiers mois de vie (Shechner *et al.*, 2014). Toutefois, la capacité à discriminer les stimuli associés à la menace des stimuli sécuritaires deviendrait plus constante au début de l'adolescence. Par exemple, utilisant le paradigme *Screaming lady* et une mesure physiologique de peur (clignement des yeux) chez des jeunes âgés de 8 à 13 ans, Glenn et collègues (2012) ont observé une meilleure discrimination entre les indices menaçants et sécuritaires à partir de l'âge de 10 ans. En effet, alors que ces derniers

montraient des réponses différentielles de peur ($SC+ > SC-$), les participants plus jeunes montraient plutôt des réponses de peur élevées à l'ensemble des SCs (Glenn, Klein, *et al.*, 2012). Ces résultats ont été reproduits en utilisant un autre paradigme de conditionnement (Jovanovic *et al.*, 2014).

Selon une récente recension des écrits, les adolescents manifesteraient des patrons de réponses différentielles de peur ($SC+ > SC-$) pour l'ensemble des mesures subjectives et physiologiques durant la phase de conditionnement (McGuire, Orr, Essoe, *et al.*, 2016). À l'exception de Lau et collègues (2011) qui ont rapporté une discrimination plus faible entre les conditions menaçante et sécuritaire pour les évaluations subjectives de peur chez les adolescents en comparaison aux adultes, les niveaux de peur rapportés au $SC+$ en comparaison au $SC-$ étaient similaires entre les adolescents et les adultes en bonne santé dans plusieurs études utilisant le paradigme *Screaming lady* (Britton *et al.*, 2013; Den *et al.*, 2015; Lau *et al.*, 2011; Schiele *et al.*, 2016). De plus, Haddad et collègues (2015) ont observé des réponses différentielles de peur similaires en fonction de l'âge (12 à 17 ans) durant le conditionnement de peur. Ainsi, alors que les patrons de réponse subjective de peur paraissent constants à partir de l'adolescence dans les études utilisant le paradigme *Screaming lady*, les résultats sont plutôt inconstants avec les mesures physiologiques de peur (c.-à-d. suivi oculaire et RED). En effet, des niveaux de conditionnement différentiel similaires (Britton *et al.*, 2013; Schiele *et al.*, 2016) ou accrus (réponses de peur plus élevées au $SC+$ en comparaison au $SC-$ ou à l'ensemble des SCs dans le contexte d'un conditionnement différentiel similaire; Den *et al.*, 2015; Lau *et al.*, 2011) ont été trouvés chez les adolescents en comparaison aux adultes en bonne santé.

De manière générale, une capacité réduite à inhiber les réponses de peur lors de tâches d'extinction est notée chez les adolescents en comparaison aux enfants et aux adultes, et ce, tant chez l'humain que chez l'animal (p. ex., voir Pattwell *et al.*, 2012, voir Baker

(*et al.*, 2014; Jovanovic *et al.*, 2013; King *et al.*, 2014 pour des recensions des écrits). Toutefois, chez les adolescents humains, des divergences dans l'expression de ce déficit seraient notées en fonction de la nature de la variable dépendante (McGuire, Orr, Essoe, *et al.*, 2016). Les recherches ayant utilisé le paradigme *Screaming lady* ont révélé la persistance des réponses différentielles de peur ($SC+ > SC-$) chez les adolescents en comparaison aux adultes sur les niveaux subjectifs de peur (Haddad, Lissek, Pine et Lau, 2011; Lau *et al.*, 2008). Une absence de données est notée pour les mesures physiologiques de peur.

1.4.2 Le conditionnement différentiel de la peur dans le développement : études en imagerie fonctionnelle

Les études de conditionnement conduites en imagerie fonctionnelle auprès de populations pédiatriques tendent à confirmer le modèle du débalancement proposé par Casey et collègues (2008, 2010). Leur nombre demeure toutefois faible, ce qui représente un écart important compte tenu l'intérêt porté aux modèles neurobiologiques susmentionnés. Néanmoins, deux études utilisant la tâche de conditionnement du paradigme *Screaming lady* ont examiné l'impact du développement sur le circuit neuronal de la peur. D'abord, Lau et collègues (2011) ont montré que la discrimination entre les indices menaçants ($SC+$) et sécuritaires ($SC-$) chez les adolescents en bonne santé reposerait sur les régions sous-corticales (amygdale et hippocampe) en comparaison aux adultes. Les régions préfrontales, soit le CPF dorso-latéral, seraient davantage impliquées dans ce processus chez les adultes (Lau *et al.*, 2011). Cependant, la comparaison des patrons d'activation entre les adolescents et les adultes ne nous informe pas sur la maturation du circuit neuronal de la peur au cours de ce stade développemental.

Ensuite, bien que leurs résultats doivent être interprétés avec prudence compte tenu de leur petit échantillon et de leur petite taille d'effet, l'étude de Haddad et collègues (2015) constitue une première tentative de démonstration d'un lien entre l'âge et l'implication du circuit neuronal de la peur lors du conditionnement différentiel de la peur. En effet, chez des adolescents en bonne santé, l'activation du CPF dorso-latéral et de l'amygdale au SC- serait positivement corrélée avec l'âge (Haddad *et al.*, 2015). Ces résultats soutiennent des différences liées à l'âge dans l'implication des régions sous-corticales et du CPF dans la discrimination entre les indices menaçants et sécuritaires lors du conditionnement de la peur.

À notre connaissance, aucune étude n'a publié de résultats d'imagerie pour la tâche d'extinction du paradigme *Screaming lady*. Une étude de Ganella et collègues (2017), s'intéressant aux capacités à maintenir l'extinction de la peur dans le temps, rapporte des niveaux d'activation plus faible dans le CPF dorso-latéral et ventro-médian des adolescents en comparaison aux adultes. De plus, les niveaux d'activation plus faible dans le CPF dorso-latéral des adolescents ont été associés à la persistance des RED conditionnées à la menace dans le temps (Ganella, Drummond, Ganella, Whittle et Kim, 2017).

Par ailleurs, deux études ont exploré l'influence de la maturation du circuit neuronal de la peur sur le fonctionnement du circuit neuronal de la peur chez les adolescents présentant un trouble d'anxiété. Alors que des dysfonctionnements dans le CPF sont fréquemment rapportés chez les patients anxieux, les patrons d'activation des jeunes anxieux différeraient de celui des jeunes témoins au cours de l'adolescence. En effet, Haddad et collègues (2015) ont rapporté que, lors du conditionnement de la peur, les adolescents anxieux ne montraient pas d'augmentation dans l'activation du CPF médian et dorso-latéral au SC- avec l'âge en comparaison aux jeunes témoins. Les auteurs ont suggéré que la maturation des régions impliquées dans l'inhibition des

réponses de peur aux stimuli sécuritaires était retardée chez les jeunes anxieux (Haddad *et al.*, 2015).

De plus, l'étude de Britton et collègues (2013) s'intéressant aux capacités à maintenir l'extinction de la peur dans le temps a montré que l'hyperactivation du CPF ventral (AB10) aux indices menaçant et sécuritaire était spécifique aux adolescents anxieux, en comparaison à des adultes anxieux, des adultes en bonne santé mentale et des jeunes témoins. Les niveaux d'activation au sein de l'amygdale étaient similaires chez les jeunes anxieux par rapport aux autres groupes. Bien que ces résultats paraissent contradictoires avec le modèle du débalancement, les auteurs ont suggéré que l'inhibition de l'activation dans l'amygdale lors de l'extinction de la peur pouvait nécessiter une plus grande activation du CPF chez les adolescents présentant un trouble d'anxiété en comparaison aux adolescents en bonne santé mentale ou aux adultes (Britton *et al.*, 2013).

1.4.3 Influence du sexe des participants dans le conditionnement différentiel de la peur

Lorsqu'on s'intéresse à l'impact du développement dans le conditionnement différentiel de la peur chez les adolescents, l'influence du sexe des participants est une question incontournable. Tout particulièrement, cela pourrait s'avérer une question de fond considérant la nature des stimuli utilisés dans le paradigme expérimental utilisé dans cette thèse (*Screaming lady*), soit des visages de sexe féminin. D'ailleurs, une étude préalable réalisée au sein de notre laboratoire (voir Annexe 1) met en lumière l'influence du sexe des stimuli employés en fonction du sexe des participants sur les patrons de réponse comportementale dans le conditionnement différentiel et l'extinction de la peur (Chauret *et al.*, 2014). De plus, bien que les différences

potentielles au niveau structurel ne soient pas traitées dans le cadre de cette thèse, il est néanmoins intéressant de souligner que la maturation du cerveau montre certaines divergences entre les sexes à l'adolescence (Blankstein, Chen, Mincic, McGrath et Davis, 2009; Cahill, 2006). Une croissance plus rapide de l'amygdale chez les garçons et de l'hippocampe chez les filles tiendrait en grande partie à leur sensibilité respective aux hormones sexuelles (Lenroot et Giedd, 2010).

Bien que les différences de sexe dans le traitement émotionnel suscitent l'intérêt des chercheurs dans le domaine, l'influence du sexe sur le circuit neuronal de la peur à l'adolescence demeure peu étudiée. À notre connaissance, aucune étude n'a préalablement été réalisée dans l'objectif d'étudier ces liens chez les jeunes à l'aide de tâches de conditionnement. D'autres paradigmes expérimentaux ont néanmoins servi à explorer cette question.

En réponse à des visages de peur, une première étude a montré un meilleur recrutement du CPF dorso-latéral conjointement à une diminution de l'activation au sein de l'amygdale avec l'âge chez les adolescentes (Killgore, Oki et Yurgelun-Todd, 2001). Les adolescents de sexe masculin montraient plutôt une diminution de l'activation dans le CPF dorso-latéral et des niveaux d'activation stables dans l'amygdale avec l'âge (Killgore *et al.*, 2001). Similairement, une seconde étude a rapporté une plus grande augmentation des niveaux d'activation au sein du CPF avec l'âge chez les adolescentes en comparaison aux adolescents de sexe masculin en réponse à des visages de peur (Yurgelun-Todd et Killgore, 2006). Les niveaux d'activation dans l'amygdale demeuraient toutefois similaires entre les sexes avec l'âge (Yurgelun-Todd et Killgore, 2006). À l'opposé, une réactivité accrue de l'amygdale a été rapportée chez les adolescents de sexe masculin en comparaison aux adolescentes lors du traitement de visages menaçants (Schneider *et al.*, 2011). Chez l'adulte, des niveaux d'activation plus importants ont été observés dans l'amygdale et le CPF des femmes lors de tâches de

conditionnement de la peur et de régulation émotionnelle (Lebron-Milad *et al.*, 2012; McRae, Ochsner, Mauss, Gabrieli et Gross, 2008), alors que les hommes montraient un recrutement plus important du CPF ventro-médian lors de l'investigation des capacités à maintenir l'extinction de la peur dans le temps (Lebron-Milad *et al.*, 2012).

Dans leur imposante recension des écrits, Kret and De Gelder (2012) ont relevés des biais sur le plan méthodologique et au niveau des interprétations dans les études préalables pouvant expliquer l'inconstance dans les résultats des études en imagerie entre les sexes. Ainsi, ils recommandaient principalement que l'influence du sexe des participants soit dorénavant considérée dans les études d'imagerie traitant de composantes affectives.

Sur le plan comportemental, une récente recension des écrits a suggéré que le sexe des participants, chez les jeunes en bonne santé, n'influence pas les patrons de réponse physiologique et subjective de peur lors du conditionnement et de l'extinction de la peur (McGuire, Orr, Essoe, *et al.*, 2016). Toutefois, une étude réalisée au sein de notre laboratoire a montré des différences entre les sexes avec le paradigme *Screaming lady*, soit des RED plus élevés chez les filles lors du conditionnement, de même qu'une persistance des niveaux subjectifs de peur au SC- au début de l'extinction, en comparaison aux adolescents de sexe masculin (Chauret *et al.*, 2014). De plus, les données de la recherche animale indiquent que les mâles manifesteraient des niveaux de conditionnement à la peur plus élevés de même qu'une résistance à l'extinction plus importante à partir de l'adolescence en comparaison aux femelles (Dalla et Shors, 2009). Une reproduction de ces résultats est nécessaire afin de confirmer ou d'infirmer les conclusions présentées par McGuire et collègues.

1.5 Objectifs et hypothèses

Cette thèse vise à étudier le circuit neuronal de la peur au cours de l'adolescence, et en lien avec les troubles anxieux et le risque de développer un tel trouble dans le développement. L'état actuel des connaissances permet de décrire les altérations dans le fonctionnement émotionnel des patients anxieux et des jeunes à risque parental de développer un trouble d'anxiété. Toutefois, nous ne savons pas jusqu'à quel point les profils comportementaux et neuronaux entre ces deux populations sont distincts. Souffrir d'un trouble d'anxiété au cours du développement est associé à des atteintes fonctionnelles significatives dans l'ensemble des sphères de vie et prédispose le jeune à développer une psychopathologie à l'âge adulte. Considérant que l'anxiété parentale est l'un des principaux prédicteurs des troubles anxieux durant l'enfance, il apparaît important d'un point de vue clinique et de santé publique de mieux en comprendre l'influence sur le traitement émotionnel et sur le fonctionnement cérébral. Par ailleurs, l'adolescence est une période développementale associée à des réponses émotionnelles accrues et à des capacités réduites à réguler les émotions, ce qui prédispose ces jeunes à développer des troubles anxieux.

L'objectif principal de cette thèse est donc de mieux comprendre les corrélats comportementaux et neuronaux dans le traitement et la régulation de la peur chez les jeunes en bonne santé mentale, à risque parental de développer un trouble d'anxiété et les jeunes anxieux. Des tâches de conditionnement différentiel et d'extinction de la peur validées auprès de population pédiatriques seront utilisées afin d'examiner les réponses subjectives, physiologiques (réponses électrodermales; RED) et neuronales associées au traitement, à l'acquisition et à l'inhibition de la peur. Étudier ces processus entre ces trois populations pourra : 1) contribuer à une meilleure compréhension des aspects développementaux dans le traitement, l'acquisition et la régulation de la peur, 2) nous informer sur les marqueurs de risque et de protection aux troubles anxieux, et

3) fournir des indications sur les types d'intervention à privilégier dans le traitement et la prévention des troubles anxieux, de même que sur les moments où les utiliser (Casey, Duhoux, *et al.*, 2010).

1.5.1 Objectif et hypothèses de l'étude 1

Le premier objectif de cette thèse consiste à examiner l'influence du développement sur le traitement et la régulation de la peur chez des adolescents en bonne santé mentale âgés de 10 à 17 ans. Il s'agit de la première étude bâtie pour identifier les influences spécifiques et conjointes de l'âge et du sexe des participants sur les réponses subjectives, physiologiques et neuronales de peur à l'aide de tâches de conditionnement différentiel et d'extinction de la peur validées auprès de populations pédiatriques, c.-à-d. le paradigme *Screaming lady*. Spécifiquement, les niveaux subjectifs de peur ressentie lors de la présentation de chaque stimulus exprimés à l'aide d'une échelle en 5 points, les réponses électrodermiques (RED; un indice de l'activité du système nerveux sympathique) et l'activité des régions impliquées dans le circuit neuronal de la peur ont été mesurés lors d'une session d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle.

Lors du conditionnement de la peur, des niveaux similaires de conditionnement différentiel de la peur ($SC+ > SC-$) sont attendus entre les âges et entre les sexes sur les mesures subjective et physiologique de peur. Lors de l'extinction de la peur, des capacités réduites à inhiber les réponses de peur sont attendues chez les participants plus jeunes, soit par la persistance des réponses conditionnées de peur au $SC+$ par rapport au $SC-$. De plus, la persistance des réponses de peur est attendue sur la mesure subjective de peur chez les filles, et sur la mesure physiologique (RED) chez les garçons.

Dans le circuit neuronal de la peur, nous posons l'hypothèse que l'avancement en âge chez les participants est associé à : 1) de plus grandes activations dans les portions ventrale, médiane et dorso-latérale du CPF, et 2) des niveaux d'activation plus faibles dans l'amygdale. Par ailleurs, il est attendu que ces patrons d'activation varient en fonction du sexe des participants, de sorte que les garçons manifestent des niveaux d'activation plus élevés dans l'amygdale, alors que les filles manifestent une augmentation plus importante des niveaux d'activation dans le CPF avec l'âge en comparaison aux garçons. Les patrons d'activation observés dans le CPF lors du conditionnement refléteront un traitement descendant sur la réactivité de l'amygdale en lien avec la discrimination des aspects menaçants et sécuritaires des stimuli. Les patrons d'activation observés lors la phase d'extinction refléteront les processus d'inhibition des réponses conditionnées de peur. Toutefois, considérant le manque d'étude en neuroimagerie chez les jeunes, il n'est pas possible d'établir d'hypothèses spécifiques quant à l'influence de la maturation du circuit neuronal de la peur pour les phases de conditionnement et d'extinction de la peur.

1.5.2 Objectif et hypothèses de l'étude 2

Dans un deuxième temps, cette thèse vise à examiner l'influence des troubles anxieux et de la présence du risque parental aux troubles anxieux sur le traitement et la régulation de la peur auprès d'une population d'adolescents âgés de 10 à 17 ans. Il s'agit de la première étude comparant les réponses subjectives, physiologiques et neuronales de peur chez : 1) des jeunes anxieux, 2) des jeunes à risque d'anxiété en raison de la présence d'un trouble d'anxiété présent ou passé chez un parent, et 3) des jeunes en bonne santé mentale. Tout comme pour l'étude 1, les participants ont été soumis aux tâches de conditionnement différentiel et d'extinction de la peur du paradigme *Screaming lady* lors d'une session d'imagerie par résonance magnétique

fonctionnelle où les niveaux subjectifs de peur, les RED et l'activation des régions impliquées dans le circuit neuronal de la peur ont été mesurés. Nous avons postulé que les réponses conditionnées de peur lors des phases d'acquisition et d'extinction de la peur permettront de distinguer les jeunes anxieux, des jeunes à risque parental d'anxiété et des jeunes témoins.

Lors du conditionnement de la peur, des niveaux similaires de conditionnement différentiel de la peur ($SC+ > SC-$) sont attendus entre les groupes sur les mesures subjective et physiologique de peur. Toutefois, des niveaux subjectifs de peur plus élevés à l'ensemble des SCs, de même que des niveaux d'activation plus élevés dans l'amygdale, sont attendus chez les jeunes anxieux et à risque d'anxiété manifester en comparaison aux jeunes témoins.

Lors de l'extinction, une résistance à l'extinction sur les RED est attendue chez les jeunes anxieux et à risque d'anxiété en comparaison aux jeunes témoins. Toutefois, nous posons l'hypothèse que les jeunes à risque d'anxiété différeront des jeunes anxieux dans leur capacité à inhiber leurs réponses subjectives de peur et à réduire leur niveau d'activation dans l'amygdale par le recrutement des régions ventrale, médiane et dorso-latérale du CPF. Bien qu'il ne soit pas possible d'établir d'hypothèses spécifiques quant aux différences attendues dans les patrons d'activation différentielle dans le CPF entre les groupes en raison du manque d'étude en neuroimagerie chez les jeunes, nous postulons que : 1) les patrons de réponse des jeunes à risque d'anxiété se distingueront des jeunes témoins et anxieux, et que 2) des différences seront observées entre les jeunes anxieux et à risque d'anxiété, en comparaison aux jeunes en bonne santé mentale, suggéreront des marqueurs de risque aux troubles anxieux. Ces résultats pourront ainsi révéler des marqueurs neurobiologiques de la résilience et de risque aux troubles anxieux.

CHAPITRE II

ÉTUDE 1 : Age- and Sex-Related Differences in the Neural Fear Circuit in Healthy Adolescents.

Manuscrit à être soumis à Developmental Cognitive Neuroscience en mai 2018

Age- and Sex-Related Differences in the Neural Fear Circuit in Healthy Adolescents.

Méllissa Chauret^{1,2}, Valérie La Buissonnière-Ariza³, Vickie Lamoureux Tremblay^{1,2}, Daniel S. Pine⁴, Dave Saint-Amour^{1,2}, Françoise S. Maheu^{1,5}

¹Research Center, Sainte-Justine Hospital, University of Montreal, Canada;

²Department of Psychology, University of Quebec in Montreal, Canada; ³Department of Pediatrics, Rothman Center for Neuropsychiatry, University of South Florida;

⁴National Institute of Mental Health (NIMH), Intramural Research Program National, Bethesda, Maryland; ⁵Department of Psychiatry, University of Montreal, Canada.

Acknowledgements:

This research was supported by grants from the Canadian Institutes of Health Research (CIHR; #MOP-97983), the Fonds de recherche en santé du Québec (FRSQ), the Quebec Bio-Imaging Network (QBIN), and the Ste-Justine's Hospital Research Center to FSM. FSM is a CIHR New Investigator and FRSQ Junior 1 Awardee. MC received PhD fellowships from the Canadian Institutes of Health Research (CIHR), Fonds de recherche en santé du Québec (FRSQ) and the Foundation of Stars/Research Center of the Ste-Justine University Hospital. VLB received PhD fellowships from the Canadian Institutes of Health Research (CIHR) and the Fonds de recherche en santé du Québec (FRSQ).

Correspondence should be addressed to:

Françoise S. Maheu

Research Centre Ste-Justine University Hospital,

3175 Côte Ste-Catherine, Montreal, Québec, H3T 1C5.

francoise.maheu@umontreal.ca

514-436-5659

2.1 Abstract

Background. Maturation of structures involved in the fear circuitry has been linked with enhanced downregulation of prefrontal cortex (PFC) over amygdala reactivity. Sex also appears to impact on emotional processing. However, the influence of age and sex on such circuitry function through adolescence remains unclear. This study examines age- and sex-related differences in fear processing and the underlying neural circuit during adolescence.

Methods. Fifty-three healthy youths aged 10-17 (Mean = 13.5 ± 1.6 ; 43% boys) were recruited. We used functional magnetic resonance imaging and ethically-acceptable fear conditioning and extinction tasks (“screaming lady”) to study how the neural fear circuit, skin conductance responses (SCR), and subjective fear ratings are influenced by participants’ age and sex.

Results. Regarding fear conditioning, results showed 1) greater activation of prefrontal cortex (PFC) regions in boys; 2) age-related increase in the ventral PFC activation in girls; and 3) similar levels of discriminative fear conditioning (CS+ > CS-) across ages and between sexes on both physiological and subjective measures. Regarding extinction, results showed 1) age-related decrease in the amygdala and ventrolateral PFC activation in both sexes; 2) deactivation of dorsolateral PFC in girls; 3) age-related decrease in ventral PFC activation in boys; 4) age-related decrease in SCR in both sexes; and 5) extinction resistance for SCR and subjective fear ratings in girls and boys, respectively.

Conclusions. Our findings suggest that greater involvement of PFC regions during conditioning is required for efficient downregulation in adolescent boys relative to girls. Moreover, immaturity of the fear circuitry was linked with persistent reactivity to threat during extinction. These data further suggest that maturation of PFC regions involved in fear conditioning and extinction differs between boys and girls. Methodological factors that may have influenced sex differences in physiological and behavioral data are discussed.

KEY WORDS: adolescence, fear conditioning, fear extinction, functional magnetic resonance imaging, age, sex.

2.2 Introduction

Adolescence is a crucial period of transition in the social, physical, hormonal and neuronal aspects of development that has major impacts on youth's behavior and emotions. The passage from childhood to adulthood is associated with an increase in the prevalence of mental illnesses, such as anxiety disorders (Merikangas, Nakamura, & Kessler, 2009). Comprehensive models suggest that adolescents' proneness to greater fear reactivity is attributable to undergoing changes in the neural fear circuit (Casey, 2015; Casey et al., 2010; Ernst, Pine, & Hardin, 2006; Somerville, Jones, & Casey, 2010). Yet only a small number of studies has investigated the evolution of fear conditioning and extinction processes, and its underlying neural circuit, within the adolescent population.

The neural fear circuit is a neural system known for its involvement in the expression and the learning of fear, which relies on the amygdala (Phelps, 2006), and in the regulation of stress and fear, which relies on the prefrontal cortex (PFC) (Delgado, Olsson, & Phelps, 2006; Shechner, Hong, Britton, Pine, & Fox, 2014). More specifically, the ventral, median and dorsolateral regions of the PFC are associated with downregulation mechanisms allowing emotional regulation through their direct and indirect connections with the amygdala (see for reviews (Blackford & Pine, 2012; Delgado, Nearing, LeDoux, & Phelps, 2008; Milad, Rauch, Pitman, & Quirk, 2006; Quirk, Garcia, & Gonzalez-Lima, 2006)).

Fear conditioning and extinction tasks are the most relevant paradigms to study the neural fear circuit and its functioning. Fear conditioning refers to the process by which a neutral stimulus is paired with an unconditional aversive stimulus (US; e.g. electric shocks), becoming a conditioned stimulus (CS+) eliciting a conditioned fear response when presented separately from the US (Lissek et al., 2005). In humans, this response

is usually measured with skin conductance responses (SCR) and/or subjective fear ratings. Fear extinction, on the other hand, refers to the decrease of the fear response after repeated presentation of the CS+ without the US. In discrimination fear conditioning and extinction, fear responses to the CS+ are compared to fear responses to a CS never paired with the US (CS-), which serves as a safety cue.

When investigating the neural fear circuit in youth, age is of primary importance as numerous brain maturation changes occur during this period. Regarding fear conditioning, activation of the dorsolateral PFC (dlPFC) and the amygdala to the CS- was shown to positively correlate with age in eleven healthy adolescents aged 12 to 17 (Haddad, Bilderbeck, James, & Lau, 2015). Threat-safety discrimination during fear conditioning was also suggested to rely more on early-maturing subcortical structures (i.e., amygdala and hippocampus) in adolescents compared to adults (Lau et al., 2011). Importantly, age-related changes in the neural fear circuit were shown to lead to greater involvement of PFC regions during threat-safety discrimination (Haddad et al., 2015; Lau et al., 2011), a process required to efficiently regulate emotions. However, the findings of Haddad et al. (2015) have not been replicated yet and have to be cautiously interpreted given their small sample and effect size.

To our knowledge, no study has published imaging data during extinction in youth. However, prior imaging studies revealed neural correlates related to enhanced ability to regulate emotional reactivity with age. Specifically, age-related decrease in amygdala activation have been associated with increased activity in the PFC during emotional regulation and fearful faces processing (McRae et al., 2012; Monk et al., 2003; Silvers et al., 2017). Moreover, age-related increase in amygdala-PFC connectivity was reported (Gee et al., 2013). These studies support the imbalance model (Casey et al., 2010), which highlighted the early development of subcortical limbic areas (e.g. amygdala) relative to the protracted maturation of prefrontal cortical

regions during adolescence (Casey, 2015; Casey et al., 2010; Somerville et al., 2010). Thus, greater activation of PFC regions and diminished activity in the amygdala with age could be expected during fear extinction.

At the behavioral level, a recent review concluded that healthy adolescents reliably display discriminative responses during fear conditioning on both physiological and subjective fear indexes (McGuire, Orr, Essoe, et al., 2016). During extinction, there is conflicting evidence regarding whether extinction learning, either on physiological or subjective measures, is achieved or if conditioned fear responses persist in healthy youth (McGuire, Orr, Essoe, et al., 2016). A previous study using the “screaming lady” paradigm revealed delayed fear extinction of subjective fear ratings in adolescents compared to adults, as evidenced by the resistance of conditioned response to the CS+ relative to the CS- after extinction (Lau et al., 2008). Hence, delayed extinction could be expected in younger adolescents using this paradigm.

Another important factor that may influence emotional processes and the underlying neural circuitry during adolescence is sex, as pointed out by the Kret and De Gelder's review (2012) in regards to inconsistencies in BOLD activation between sexes. To our knowledge, no previous study was explicitly designed to investigate sex differences within the neural fear circuit across adolescence using fear conditioning paradigms. From studies using emotional faces, adolescent girls have shown either stable or decreased amygdala activation with age, combined with a progressive increase in PFC activation (Killgore, Oki, & Yurgelun-Todd, 2001; Yurgelun-Todd & Killgore, 2006). Adolescent boys, in contrast, rather showed greater amygdala reactivity to threatening faces compared to girls (Schneider et al., 2011), as well as enhanced amygdala activation to fearful faces relative to decreased dlPFC activation throughout adolescence (Killgore et al., 2001). At the behavioral level, a recent review suggested that, in healthy adolescents, sex is not an influential factor for physiological and

subjective fear responses during fear conditioning and extinction (McGuire, Orr, Essoe, et al., 2016). However, another study showed that sex differences were elicited by the “screaming lady” paradigm, such that adolescent girls manifested greater SCR during conditioning, as well as persistence of fear ratings to the CS– during early extinction, relative to boys (Chauret et al., 2014).

The current study aimed to examine age- and sex-related differences in youth aged 10 to 17 on physiological (SCR) and subjective fear indexes, as well as on patterns of activation within the neural fear circuit, using the well-validated “screaming lady” fear conditioning and extinction tasks (Chauret et al., 2014; Den, Graham, Newall, & Richardson, 2015; Glenn et al., 2012; Haddad, Pritchett, Lissek, & Lau, 2012; Lau et al., 2011; Lau et al., 2008; McGuire, Orr, Wu, et al., 2016; Schiele et al., 2016). During fear conditioning, similar levels of discriminative fear conditioning ($CS+ > CS-$) were expected across ages and sexes on both physiological and subjective measures. During extinction, delayed fear extinction was expected in younger adolescents. Within the neural fear circuit, we hypothesized that levels of activation in the amygdala will decrease as youth age, while levels of activation in PFC regions will increase with age. We also expected that these effects would be moderated by sex, such that boys will show greater amygdala activation overall, while girls will show greater age-related increase in PFC regions relative to boys. Patterns of activation during fear conditioning are expected to reflect downregulation mechanism of the PFC over amygdala hyperactivity associated with threat-safety discrimination. Extinction learning is expected to reflect inhibition processes of conditioned fear.

2.3 Methods and Materials

2.3.1 Participants

Participants were 53 healthy adolescents (43% males) ranging from 10 to 17 years old ($M = 13.51$, $SD = 1.64$). All participants were free from any past and current psychiatric disorders based on DSM-IV criteria as measured by the Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia – Present and Lifetime Version (K-SADS-PL; (Kaufman et al., 1997)). Most participants were of French-Canadian descent (86.8%), while other common ethnic backgrounds included Latino American, European, and multiracial. Socio-economic status (SES) based on parental occupational and educational factors was assessed using the Hollingshead Two-Factor Index Scale (Hollingshead & Redlich, 1958; D. C. Miller & Salkind, 2002). Boys and girls were similar in age, puberty status, SES, as well as in anxiety and depression scales ($ps > .08$; see Table 2.1). With the exception of a positive correlation between age and puberty status ($p < .001$), age was not related to demographic and clinical characteristics of participants ($ps > .1$). Exclusion criteria included medical illness, past or current psychiatric disorder, use of medication, past head trauma with a loss of consciousness, and contraindications for MRI (e.g. braces, pregnancy).

Participants were recruited in the community through advertisements. Adolescents interested in participating in the study were pre-screened over the phone, and if deemed eligible, first participated in an experimental session occurring in their home during which psychiatric interviews were conducted, and psychometric questionnaires were completed. The semi-structured Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (K-SADS; (Kaufman et al., 1997) was completed separately by the participant and his parent(s). Assessments were administered by two well-trained psychology graduate students with an acceptable reliability ($\kappa > .75$). All diagnostic

criteria were reviewed by a licensed clinical psychologist (FSM). This study protocol was approved by the Research Ethics Boards of the Ste-Justine University Hospital Research Center, Montreal, Canada, and of the *Unité de Neuroimagerie Fonctionnelle* (UNF) of the *Centre de recherche de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal* (CRIUGM), Canada. Participants and their parents respectively gave their informed assent and consent and were compensated for their participation.

Table 2.1

Demographic and Clinical Characteristics of all Participants, and Separately for Boys and Girls.

Characteristics	Total (<i>n</i> = 53)		Boys (<i>n</i> = 23)		Girls (<i>n</i> = 30)	
	<i>M</i>	(<i>SD</i>)	<i>M</i>	(<i>SD</i>)	<i>M</i>	(<i>SD</i>)
Age	13.51	(1.64)	13.74	(1.60)	13.33	(1.67)
Tanner ^a	3.66	(0.86)	3.64	(0.86)	3.67	(0.88)
SES	30.06	(12.93)	29.28	(9.97)	30.65	(14.96)
Ethnicity (% Caucasian)	86.8		91.3		83.3	
C-GAS	86.27	(5.66)	85.14	(6.58)	87.19	(4.71)
SCARED-R						
Children	17.64	(8.33)	17.99	(6.77)	17.38	(9.47)
Parent about child	9.41	(7.76)	7.66	(6.68)	10.90	(8.40)
STAIC ^b						
State	48.58	(4.79)	48.43	(3.91)	48.70	(5.43)
Trait	48.79	(8.17)	49.74	(5.63)	48.07	(9.72)
CDI ^b						
Children	43.74	(5.27)	43.83	(5.07)	43.67	(5.50)
Parent about child	44.74	(5.22)	45.83	(6.34)	43.96	(4.22)

Note. SES = Socioeconomic status; C-GAS = Children's Global Assessment Scale; SCARED-R = Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders-Revised; STAIC = State-Trait Anxiety Inventory for Children; CDI = Child Depression Inventory; ^a Main effect of age ($F_{1,52} = 39.49$, $p < .001$, $\eta^2 = .44$) showing a positive correlation between age and puberty status ($p < .001$); ^b Mean scores of standardised T scores.

2.3.1.1 Psychometric Tests

Youth's anxiety symptoms were measured using the State-Trait Anxiety Inventory for Children (STAIC) (Bergeron, Landry, & Bélanger, 1976; Spielberger, Edwards, Lushene, Montuori, & Platzek, 1973). The two 20-item scales measure the stable tendency to experience anxiety (trait scale) and the variation in anxiety reactions to particular situations (state scale). We also measured current anxiety and depression levels using the youth and parent versions (parents responding about their child) of the Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders-Revised (SCARED-R) (Martin & Gosselin, 2012) and the Children Depression Inventory (CDI) (Kovacs, 1985; Saint-Laurent, 1990). Finally, the pubertal status was assessed using the self-administered Tanner Puberty Stage Scale (Duke, Litt, & Gross, 1980; Tanner & Whitehouse, 1976). The picture-based questionnaire is a validated method for assessing the pubertal stage (Morris & Udry, 1980; Neinstein, 1982). The mean for pubic hair and genital/breast development indexes was compiled for all participants. Self-report questionnaires used in this study are all French validated versions.

2.3.2 Experimental Design

The fMRI fear conditioning and extinction tasks were conducted in a 17-minute single run (Figure 2.1). This run comprises three phases: a habituation run, a fear conditioning phase and a fear extinction phase. During each phase, participants saw head shots of two actresses presenting neutral emotional expressions. During conditioning, one actress was randomly selected to serve as the conditioned stimulus (CS+) for each participant, whereas the other served as the CS- (safety cue). The CS+ was paired with the US in 50% of trials. The US was constituted of a photo of the same actress selected for the CS+ but depicting a fearful expression, and simultaneously presented with a 90

dB shrieking female scream. Prior work finds this paradigm to trigger fear responses that are more consistent with findings in adults compared to other, less aversive US (Glenn et al., 2012; Schmitz et al., 2011). A partial reinforcement contingency ratio was used to prevent habituation to the US (Mackintosh, 1974), and participants were not aware of the CS+ – US association prior to the experiment. The CS– was never paired with the aversive US. Events were presented for the duration of 6 seconds with subjective fear rating occurring from 3 to 6 seconds. For the CS+ paired events, the US was presented after the fear rating for the duration of 1.1 second. During extinction, task procedures were identical to that of the conditioning phase with one exception: no US were presented. Overall, 96 stimuli were presented. The habituation run comprised two event types: CS+ unpaired ($n=6$) and CS– ($n=6$). The conditioning phase comprised three event types: CS+ paired ($n=14$), CS+ unpaired ($n=14$) and CS– ($n=28$), and the extinction phase comprised two event types: CS+ unpaired ($n=14$) and CS– ($n=14$). Inter-stimulus intervals were of 3, 4, 5, 6, 8, 10, or 12 seconds. Trials were presented in a pseudo-random order.

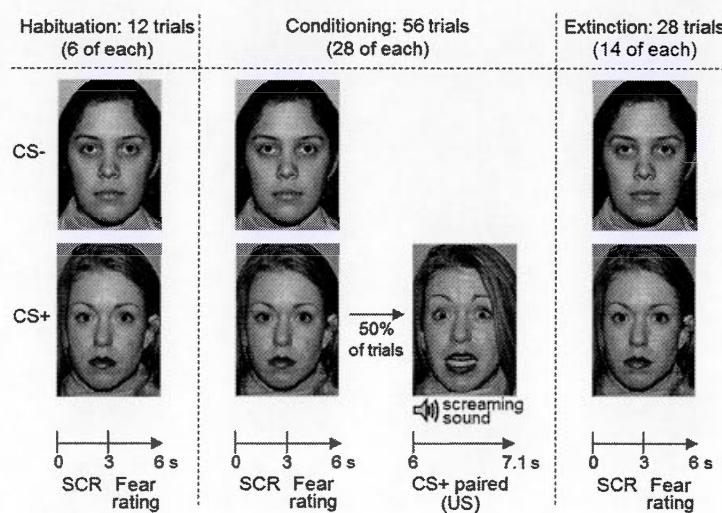


Figure 2.1 A schematic depiction of fear conditioning and extinction tasks. SCR = Skin conductance response; CS+ = conditioned stimulus; CS– = safety cue; US = unconditioned stimulus.

2.3.2.1 fMRI acquisition and preprocessing

Scanning was performed within a 14 to 30-day delay following the psychiatric assessment. The fMRI session took place at the UNF of the CRIUGM, Canada. Before the fMRI session, participants underwent a training session in an MRI simulator to assure their comfort in the environment and to practice manipulating the button box for ratings. Participants were told they would see two different images and hear sounds, but no details were given on the images or sounds. The pictures and sound presented were different from the experimental tasks to prevent habituation to the CS+, CS- and US. Also, all female participants provided a urine sample to confirm non-pregnancy.

Scans were performed on a 3 Tesla MRI scanner (Magnetom Tim Trio, Siemens). The US female scream was presented through MR-compatible headphones. The 12-channel head coil was equipped with a mirror for presentation of the visual stimuli on a back projection screen and head movement was restricted by placing a comfortable foam padding around the head. For functional imaging, a total of 495 volumes were registered using a single shot gradient echo T2* weighting with 32 contiguous ascending 3.3 mm axial slices, parallel to the AC-PC plane, covering the whole brain (TR=2300 ms, TE=30 ms, flip angle=90°, voxel size: 3.8 x 3.8 x 3.3 mm, matrix size: 64 x 64 mm and field of view [FOV]: 24 cm). For anatomical reference, a MPRAGE sequence was performed to acquire high-resolution T1-weighted anatomical images (TR=2300 ms, TE=2.98 ms, TI: 900 ms, flip angle=9°, matrix size=256 x 256 mm, voxel size=1x1x1 mm³, FOV=256 mm, 176 slices). Estimated rotation and translation movements were less than 5 degrees or 3 mm for all subjects.

All image preprocessing and analysis procedures were conducted using Statistical Parametric Mapping (SPM) version 8 software (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) implemented in MatLab 7.10 release 2010a (MathWorks Inc., Natick, MA).

Preprocessing procedures performed on raw functional images included realignment (4th degree b-spline interpolation) to correct head movement, slice timing correction to the first volume, co-registration to their respective high-resolution structural images, segmentation, normalization to the standard space of the Montreal Neurological Institute brain (MNI brain), and spatial smoothing using a 8-mm FWHM isotropic Gaussian kernel.

2.3.2.2 Skin conductance responses

Skin conductance acquisition using a computerized data acquisition system (MP150-BIOPAC System) and preprocessing procedure using AcqKnowledge Analysis Software (version 4.2 BIOPAC) are detailed in Chauret et al. (2014), and performed according to Dubé and collaborators (Dubé et al., 2009). Concisely, SCR were recorded during fMRI acquisition using two 10-mm EDA isotonic gel radio-translucent electrodes placed on the plantar surface of participants' right foot. Amplitude of the SCR, consisting of the area under the differential curve that reflects acute change of skin resistance, was extracted for each event for a 3-sec-window following cue onset, delayed by 1 to 3 seconds to account for the latency of the SCR. Time windows of interest were limited to the first 3-sec following cue onset in order to avoid contamination with skin conductance activity triggered by the motor response related to ratings, which occurred in the last 3-sec-segment of each stimulus presentation (cf. Figure 2.1). Because high variability characterizes SCR from one individual to another, amplitude of SCR to CS+ and CS- was standardized using Z-transformations within each subject, separately for the 56 events of the conditioning phase and for the 28 events of the extinction phases. This allowed for statistical analysis comparing SCR to the CS+ vs. CS- on between-subjects factors during conditioning and extinction. Means were then calculated for CS+ and CS-.

2.3.2.3 Subjective fear ratings and contingency awareness

For each event in the conditioning and extinction phases, participants were asked to rate the degree of fear they felt on a 5-point Likert scale while viewing the actress (Are you afraid?; 1= not at all, 5= extremely). Fear ratings were recorded with a right hand-held button response box developed to allow a graded range of responses (Current designs, Philadelphia).

During a post-experiment interview, participants were asked to rate their fear levels for the two actresses on the 5-point Likert scale one last time and were debriefed to ensure deontologically that participants did not leave the session with high stress levels. Moreover, they were asked about their contingency awareness of the CS – US relationship (i.e., if the blond- and/or brown-haired actress screamed). Contingency awareness was granted if participants correctly identified which actress had been paired with the scream (CS+), and which one represented the safe signal (CS-).

2.3.3 Statistical analyses

Demographic, behavioral, physiological and fMRI data analyses were performed using SPSS 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). All data met statistical assumptions, or were log transformed to meet normality. Significance was defined at an alpha level of 0.05.

2.3.3.1 Demographic characteristics and clinical data

To investigate whether an equal number of boys and girls were recruited, chi-square for quantitative measures was used. Age of participants between sexes was compared

using a one-way analysis of variance (ANOVA). ANOVAs were performed on puberty status, socioeconomic status (SES), and scores obtained on psychometric tests with sex (boys and girls) and centered age (continuous variable) as between-subjects factors.

2.3.3.2 Imaging data

At the first level, six conditions were defined: CS+ unpaired and CS– during the habituation run; CS+ unpaired, CS+ paired, and CS– during conditioning; and CS+ unpaired and CS– during extinction. The six movement parameters of the rigid body transformation, obtained from the realignment procedure, were included as regressors of no interest, and a high-pass filter of 128 s was used to remove low-frequency noise. For each participant, a statistical image for the contrast of interest (CS+ unpaired *vs.* CS–) was then obtained during conditioning and extinction separately. Because US were not separated by jittering ITI, only CS+ unpaired events were examined in order to avoid contrasts including changes in neural responding related to US contamination. Time of cue presentation was not included as a within-subjects factor in fMRI analysis as the number of trials per condition was too small to provide a stable hemodynamic response (Huettel & McCarthy, 2001).

Second level analysis were performed on contrast images for conditioning and extinction separately, as conditioning is expected to reflect fear learning processes, while extinction learning is expected to reflect inhibition processes of conditioned fear. One- and two-sample t-test were conducted for the main effect of age and sex, respectively. The interaction term between the two factors was investigated using a two-sample t-test including centered age as a covariate. Based on our a priori hypothesis, second-level analysis compared BOLD activation in the amygdala, vPFC (BA10, 11, and 47), dlPFC (BA9 and 46), and ACC (BA24, and 32), using small volume corrections. Masks were created using the Wake Forest University (WFU)

PickAtlas software (<http://www.fmri.wfubmc.edu/download.htm>). Analyses were corrected for multiple comparisons with Gaussian random field threshold set at $\alpha < 0.05$. For post hoc analysis, beta values within individual peak activation were extracted for all conditions of interest (i.e. CS+ unpaired and CS- during conditioning and extinction). Post hoc repeated-measures ANOVAs were then conducted in SPSS; where sex (boys and girls) and centered age included as covariate served as between-subjects factor, and CS-type (CS+ unpaired and CS-) served as within-subjects factors. Post hoc Tukey group comparison and linear regression tests set at an alpha level of 0.05 were further performed on significant ANOVA findings.

2.3.3.3 Physiological and behavioral measures

Regarding SCR and subjective fear ratings, repeated-measures analysis of variance (ANOVAs) were conducted separately for conditioning and extinction phases. Sex (boys and girls) and centered age (continuous variable) served as between-subjects factors, and CS-type (CS+ and CS-) and time of cue presentation (early and late; for conditioning, early: 14 first cues, late: 14 last cues; for extinction, early: 7 first cues, late: 7 last cues) served as within-subjects factors. Post hoc comparisons performed on significant ANOVA findings were done using Tukey group comparisons for sex, time of cue presentation and CS-type, and using linear regression for age. In order to investigate significant interactions of repeated measurements (time of cue presentation, or CS-type), and because we are interested to explore what change has occurred in discriminative conditioned responses, change scores were compiled between respective conditions.

Finally, with multiple regression analyses, we explored how BOLD responses in the significant peak voxels were related to physiological and subjective reactivity (change scores) after controlling for age and sex.

2.4 Results

Of the 56 participants who completed the fMRI session, one participant was excluded due to excessive head movement during fMRI acquisition (> 3.5 mm), and data for two participants were lost due to technical problems. Hence analyses were carried out on 53 participants, 23 boys (mean age = 13.74 ± 1.60) and 30 girls (mean age = 13.33 ± 1.67). No main effect of age and sex, or interaction between these factors, were found on psychometric tests (all $F_{1,49} < 3.5$; all $p > .06$).

2.4.1 Imaging Data

2.4.1.1 Conditioning

No main effect of age was found in any of the regions of interest, and sex did not influence pattern of activation within the amygdala. A main effect of sex to the contrast CS+ unpaired *vs.* CS- was found in bilateral ventral PFC (vPFC, BA11), left dorsolateral PFC (dlPFC, BA46), and left ventrolateral PFC (vlPFC; BA10). Post hoc analysis showed greater differential activation (CS+ unpaired $>$ CS-) in both vPFC and dlPFC for boys ($p < .05$) compared to girls. Girls rather manifested patterns of deactivation in bilateral vPFC (CS- $>$ CS+; $p < .05$) and no differential activation between cues in the dlPFC ($p = .2$). Regarding the vlPFC, girls showed greater differential activation ($p = .03$) compared to boys, who rather exhibited vlPFC hyperactivity to both CSs ($p = .2$). An Age \times Sex interaction was observed in right vPFC (BA11). Figure 2.2 presents the topography and distribution of the peak activation where the 2-way interaction emerged. Specifically, post hoc analysis showed an increase in differential activation in girls with age ($\beta = .63, p < .001$). Right vPFC's activation in boys remained stable across ages ($\beta = -.36, p = .09$).

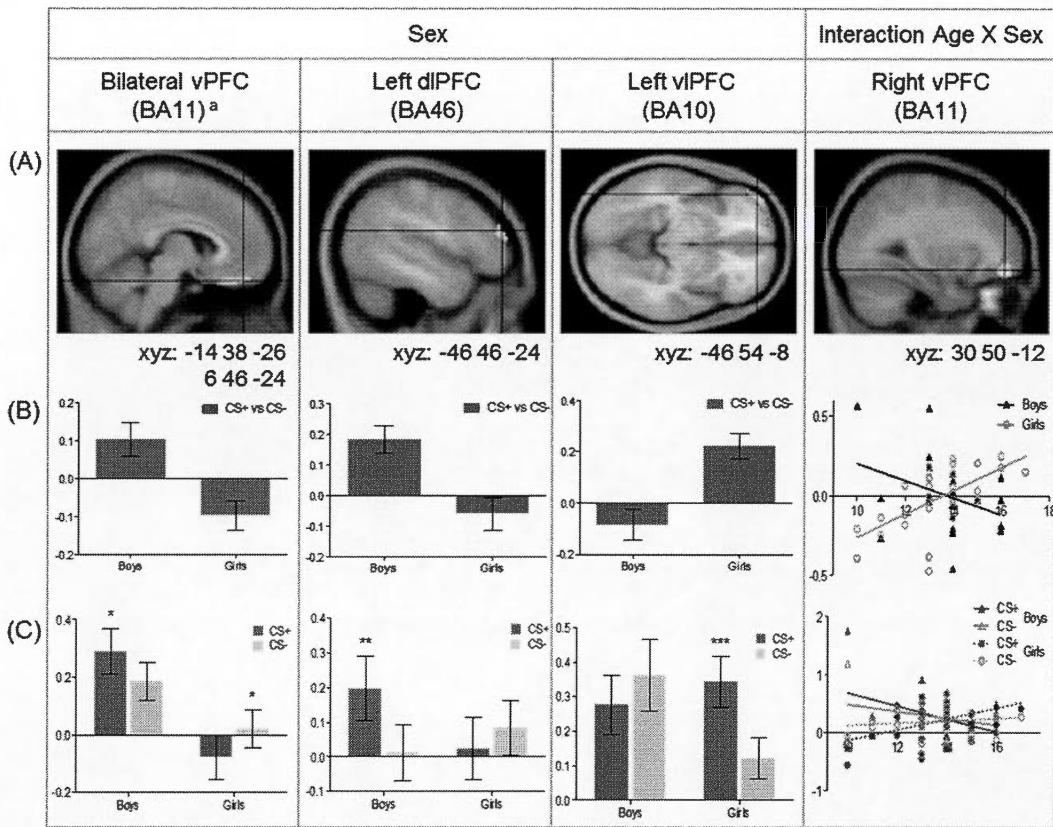


Figure 2.2 (A) Statistical maps of significant functional activation during fear conditioning on the contrast CS+ unpaired *vs.* CS- for the main effect of sex, and for the interaction Age x Sex. Images presented at an uncorrected $p = .005$ threshold. (B) Mean percentage signal change for adolescent boys and girls on the contrast CS+ unpaired *vs.* CS-. (C) Mean percent signal change on the contrast of interest is broken down to display mean percent signal change separately for CS+ unpaired and CS- in adolescent boys and girls. Error bars represent the standard error of the mean. * $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$. ^a Results illustrated for right vPFC.

2.4.1.2 Extinction

BOLD activation to the contrast CS+ unpaired *vs.* CS- showed a main effect of age in left vlPFC (BA47) and at a trend level in left amygdala (see Table 2.2). Post hoc analysis showed an age-related decrease in conditioned responses in both structures (left vlPFC: $\beta = -.49$, $p < .001$; left amygdala: $\beta = .33$, $p = .02$; Figure 2.3). A main

effect of sex revealed greater activation in boys compared to girls for the left dlPFC (BA46; $p < .001$). This result was due to a pattern of deactivation (CS- > CS+ unpaired) in girls' dlPFC ($p < .001$), whereas boys showed no differential activation between cues ($p = .3$). Finally, an Age x Sex interaction was observed in left vPFC (BA11). Post hoc findings showed a decrease in differential activation in boys with age ($\beta = -.66$, $p = .001$). Left vPFC's activation in girls remained stable across ages ($\beta = .25$, $p = .19$).

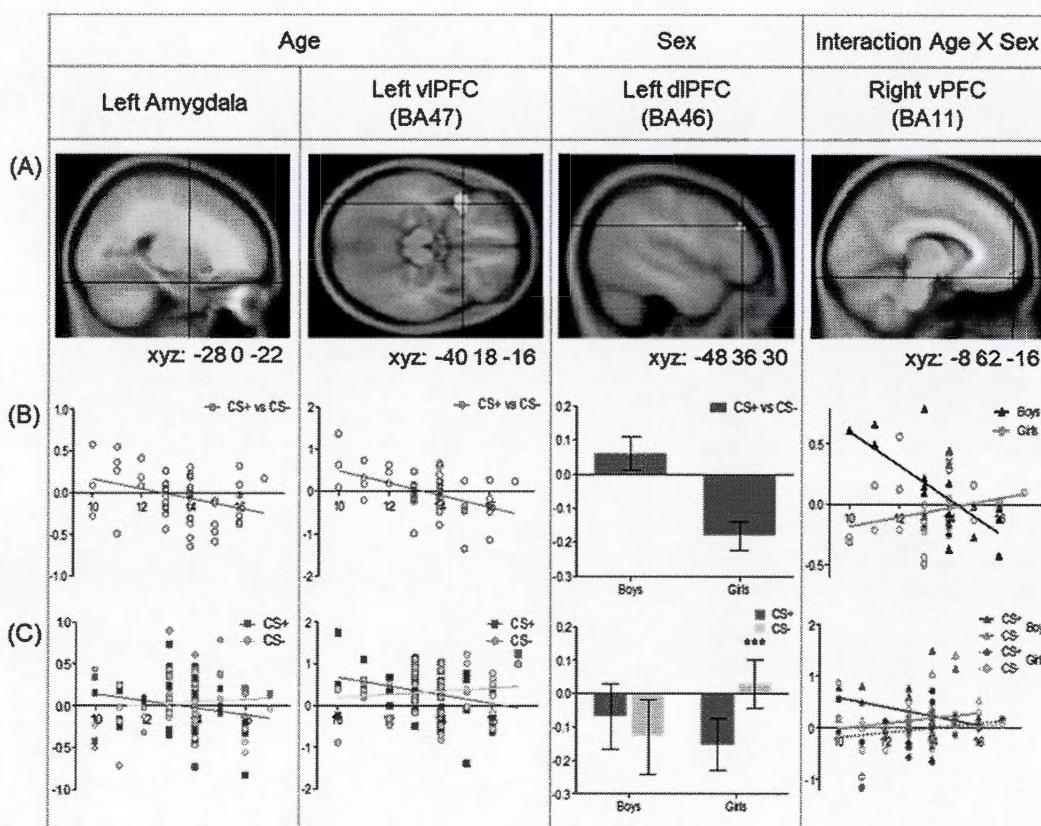


Figure 2.3 (A) Statistical maps of significant functional activation during fear extinction on the contrast CS+ unpaired vs. CS- for the main effect of age, sex, and for the interaction Age x Sex. Images presented at an uncorrected $p = .005$ threshold. (B) Mean percentage signal change across ages, and for adolescent boys and girls on the contrast CS+ unpaired vs. CS-. (C) Mean percent signal change on the contrast of interest is broken down to display mean percent signal change separately for CS+ unpaired and CS- across ages, and in adolescent boys and girls. Error bars represent the standard error of the mean. * $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$.

Table 2.2

Peak Voxels for Main Effects of Age, Sex and Age x Sex Interaction for the Contrast CS+ Unpaired vs. CS- During Fear Conditioning and Extinction.

Predictors	Side	Region	BA	Voxels	x ^a	y	z	F	p
Conditioning									
Sex	L	Ventral PFC	11	6	-14	38	-26	3.39	0.023
Sex	L	Ventral PFC	11	35	-6	40	-24	3.27	0.031
Sex	R	Ventral PFC	11	52	6	46	-24	3.41	0.023
Sex	L	Dorsolateral PFC	46	161	-46	46	18	3.75	0.03
Sex	L	Ventrolateral PFC	10	113	-46	54	-8	4.01	0.029
Age x Sex	R	Ventral PFC	11	115	30	50	-12	3.79	0.037
Extinction									
Age	L	Amygdala	28	29	-28	0	-22	2.40	0.087
Age	L	Ventrolateral PFC	47	217	-40	18	-16	3.95	0.018
					-44	18	-10	3.76	0.030
Sex	L	Dorsolateral PFC	46	17	-48	36	30	3.75	0.018
Age x Sex	L	Ventral PFC	11	61	-8	62	-16	3.96	0.021

Note. ^a Coordinates for peak of clusters; L: Left; R: Right; PFC = prefrontal cortex; *p* at $\alpha = .05$ corrected for multiple comparisons in each region.

2.4.2 Physiological and Behavioral Data

SCR and fear ratings to the CS+ and CS- during early and late conditioning and extinction, as well as responses to a post-experiment questionnaire, are shown in Table 2.3. SCR and fear ratings were not correlated (all $rs < .19$, all $ps > .29$).

2.4.2.1 Skin conductance responses

Twelve participants were excluded from the skin conductance responses (SCR) analyses because they showed no SCR or because of low data quality (e.g. noise).

During conditioning, there were main effects of CS-type ($F_{1,38} = 9.19, p = .004; \eta^2 = .20$), with greater SCR triggered by the CS+ vs. CS- ($p = .005$). Moreover, we observed a main effect of time of cue presentation ($F_{1,38} = 13.20, p = .001; \eta^2 = .26$), with greater SCR observed during early relative to late conditioning ($p = .001$; Figure 2.4A). No other main effect or two- or three-way interactions were found (all $F_{S1,44} < 3.18$; all $ps > .08$).

During extinction, a two-way Age x CS-type interaction ($F_{1,38} = 16.96, p < .001; \eta^2 = .33$) was found. Post hoc analyses revealed an age-related decrease in conditioned responses (CS+ vs. CS-) in all participants for SCR ($\beta = -.58, p < .001$; Figure 2.5A). We also observed a two-way Sex x CS-type interaction ($F_{1,38} = 4.42, p = .04; \eta^2 = .12$). Post hoc analyses showed greater SCR triggered by the CS+ vs. CS- in girls ($p = .05$), whereas boys showed similar SCR to both cues ($p = .3$; Figure 2.5B). No other main effect or two- or three-way interactions were found (all $F_{S1,38} < 2.44$, all $ps > .12$).

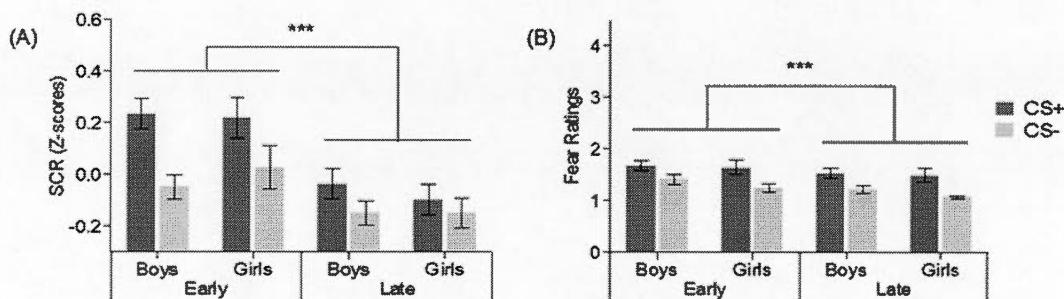


Figure 2.4 Physiological and behavioral results during fear conditioning. Mean (A) SCR and (B) subjective fear ratings showing greater fear responses to CS+ vs. CS- in all participants, and during early vs. late conditioning to both CS-type. Error bars represent the standard error of the mean. *** $p \leq .001$.

2.4.2.2 Subjective fear ratings

Five participants presented multivariate outlier data to both the CS+ and CS- (i.e., unusual patterns of responses – i.e., much higher scores – compared to the mean CS+ and CS- scores of their respective groups; as per Achim 2012) and were rejected from the subjective fear rating analysis. During conditioning, results showed a main effect of CS-type ($F_{1,44} = 38.89, p < .001; \eta^2 = .47$), with CS+ evaluated as more threatening compared to the CS- ($p < .001$). Moreover, a main effect of time of cue presentation ($F_{1,44} = 12.81, p = .001; \eta^2 = .23$) was observed, with greater fear ratings observed during early conditioning relative to late conditioning ($p = .001$; **Erreur ! Source du renvoi introuvable.B**). No other main effect or other two- or three-way interactions were found (all $F_{S1,44} < 3.41$; all $ps > .07$).

During extinction, there was a main effect for CS-type ($F_{1,44} = 12.49, p < .001, \eta^2 = .21$), subsumed by a two-way interaction of sex x CS-type ($F_{1,44} = 6.20, p = .02, \eta^2 = .12$). Post hoc findings showed greater fear ratings triggered by the CS+ vs. CS- in boys ($p < .001$), whereas girls showed similar fear levels to both cues ($p = .4$; **Erreur ! Source du renvoi introuvable.C**). However, subjective fear ratings were very low in both boys and girls (average means below 1.4 on for both CS+ and CS-); suggesting successful extinction of fear levels in all participants. No other main effect or two- or three-way interactions were found (all $F_{S1,44} < 1.53$; all $ps > .22$).

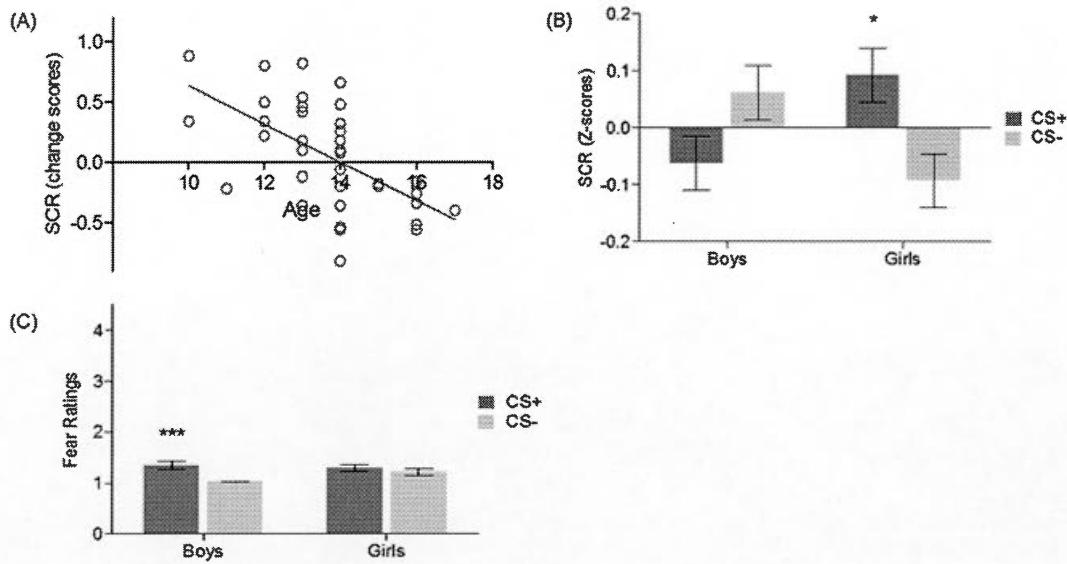


Figure 2.5 Physiological and behavioral results during extinction. (A) Change scores (CS+ vs. CS-) for SCR showing a decrease in differential responses with age ($\beta = -.58$, $p < .001$); Resistance of conditioned response to the CS+ vs. CS- for (B) SCR in girls, and (C) subjective fear ratings in boys. Error bars represent the standard error of the mean. * $p \leq .05$, *** $p \leq .001$.

2.4.2.3 Post-experiment questionnaire

Over 95% of participants showed contingency awareness of the CS – US relationship. Participants showing correct vs. incorrect contingency awareness did not differ across ages ($\beta = .17$, $p = .77$), nor between sexes ($\chi^2 = 1.24$, $p = .27$). Moreover, excluding data of the unaware participant did not affect the pattern of results for fMRI, SCR, and fear ratings during conditioning. Ratings obtained on the post-experiment questionnaire led to similar results as those observed with ratings collected during the conditioning task, i.e., greater fear levels manifested to the CS+ vs. CS- ($F_{1,43} = 34.09$, $p < .001$; $\eta^2 = .44$).

2.4.2.4 Regression analyses

When we looked at all the participants, controlling for the variance of age and sex, activation of left amygdala during extinction showed a positive association with SCR reactivity (CS+ vs. CS-; $\beta = .25$, $p = .05$). No other significant association between imaging data and physiological and subjective reactive were found for both conditioning and extinction.

Table 2.3

Means and Standard Deviations of Skin Conductance Responses (SCR) and Fear Ratings to the CS+ and CS- during Conditioning, Extinction, and Post-Experiment Questionnaire.

Measures	Total (<i>n</i> = 53)		Boys (<i>n</i> = 23)		Girls (<i>n</i> = 30)	
	<i>M</i>	(<i>SD</i>)	<i>M</i>	(<i>SD</i>)	<i>M</i>	(<i>SD</i>)
Conditioning						
<i>Ratings</i>						
CS+	Total	1.59 (0.54)	1.57 (0.60)	1.60 (0.49)		
	Early	1.66 (0.58)	1.64 (0.66)	1.68 (0.51)		
	Late	1.52 (0.54)	1.50 (0.59)	1.53 (0.51)		
CS-	Total	1.25 (0.33)	1.16 (0.23)	1.31 (0.39)		
	Early	1.34 (0.45)	1.25 (0.39)	1.41 (0.48)		
	Late	1.15 (0.29)	1.07 (0.10)	1.22 (0.37)		
<i>SCR</i>						
CS+	Total	-0.04 (0.45)	-0.04 (0.48)	-0.04 (0.44)		
	Early	-0.32 (0.79)	-0.45 (0.72)	-0.23 (0.83)		
	Late	0.24 (0.76)	0.37 (0.76)	0.15 (0.76)		
CS-	Total	0.04 (0.45)	0.04 (0.48)	0.04 (0.44)		
	Early	-0.25 (0.93)	-0.23 (0.97)	-0.26 (0.92)		
	Late	0.33 (0.78)	0.31 (0.66)	0.34 (0.86)		
Extinction						
<i>Ratings</i>						
CS+	Total	1.32 (0.37)	1.34 (0.37)	1.30 (0.37)		
	Early	1.38 (0.44)	1.42 (0.47)	1.35 (0.42)		

	Late	1.25	(0.36)	1.27	(0.37)	1.24	(0.37)
CS-	Total	1.13	(0.27)	1.03	(0.04)	1.21	(0.34)
	Early	1.14	(0.29)	1.03	(0.06)	1.23	(0.37)
	Late	1.11	(0.26)	1.03	(0.06)	1.18	(0.33)
<i>SCR</i>							
CS+	Total	0.07	(0.31)	0.09	(0.32)	0.06	(0.31)
	Early	0.06	(0.79)	-0.01	(0.75)	0.11	(0.83)
	Late	0.09	(0.87)	0.18	(0.94)	0.01	(0.82)
CS-	Total	-0.07	(0.31)	-0.09	(0.32)	-0.06	(0.31)
	Early	-0.16	(0.88)	0.00	(0.90)	-0.29	(0.87)
	Late	0.02	(0.90)	-0.17	(0.82)	0.17	(0.95)
Post-experiment questionnaire							
<i>Ratings</i>							
CS+		1.88	(0.83)	1.71	(0.77)	2.02	(0.87)
CS-		1.14	(0.40)	1.05	(0.22)	1.21	(0.49)
<i>Contingency Awareness</i> (%)		97		95		100	

2.5 Discussion

The current study examined age and sex differences on neural, physiological, and subjective fear indexes in adolescents aged 10 to 17 using well-validated fear conditioning and extinction tasks, i.e. the “screaming lady” paradigm. Contrary to initial predictions, fear conditioning elicited similar patterns of activation in the amygdala according to age and sex. However, sex differences were observed in PFC areas, with greater PFC activation triggered in adolescent boys relative to girls. Specifically, hyperactivation of bilateral vPFC and left dlPFC (CS+ vs. CS-), in addition to greater left vlPFC activation to both CSs, were found in boys compared to girls during fear conditioning. Moreover, age-related sex differences emerged in the right vPFC, such that girls showed an age-related increase in its activation. Conversely, during extinction, the primary outcome was an age-related decrease in vlPFC and left

amygdala (trend level) activation across participants. Interestingly, these findings were paralleled by an age-related decrease in SCR, and by an association between physiological reactivity and levels of activation within the amygdala. Sex differences during extinction included a pattern of deactivation in left dlPFC as well as persistence of differential SCR in girls relative to boys. Finally, an age-related sex difference emerged in the left vPFC, such that a decrease in activation was observed with age in boys only.

As expected on both physiological and subjective measures during fear conditioning, the data revealed robust evidence of discriminative conditioning across participants. This is consistent with previous studies showing successful and reliable threat-safety discrimination in physiological and self-reported fear indexes during fear conditioning from adolescence (Britton et al., 2013; Den et al., 2015; Haddad et al., 2015; Lau et al., 2011; Schiele et al., 2016). Decrease in fear ratings and SCR to both CSs from early to late conditioning in all participants suggests general habituation of fear responses and perceived threat.

Interestingly, fear conditioning mainly highlighted sex differences regarding neural downregulation processes in response to threat. Indeed, greater activation in different PFC regions was found in adolescent boys relative to girls, including bilateral vPFC, left dlPFC, and left vlPFC. These results suggest that greater involvement of areas associated with emotional regulation and amygdala downregulation (Frank et al., 2014; Ochsner & Gross, 2005) is required in boys during fear conditioning. Although not emphasized as a key nodes in conditioning studies among healthy adolescents, combined vPFC and dlPFC hyperactivity in boys relative to girls has been associated with greater downregulation efforts toward both emotional and cognitive aspects of stimuli (E. K. Miller & Cohen, 2001). Here, cognitive aspects of stimuli refer to discrimination of threatening/safe dimensions of cues. In the same vein, while girls

showed proper differential activation in their vIPFC, boys rather exhibited greater vIPFC activation to both CSs. A similar sex divergence was previously reported in adults' vIPFC, as threat cues more specifically triggered greater activation relative to control stimuli in women, while adult men showed a less discriminating pattern of activation (McClure et al., 2004); this had not been reported in adolescents. Though, this region has been previously associated with self-control in adolescents (Welborn et al., 2016). More effortful self-control and threat-safety discrimination in males may be independent of age.

Regarding the combined influence of age and sex on the fear circuit during conditioning, we observed an age-related increase in girls' vPFC activation. Boys rather showed stable activation across ages. These findings may be interpreted in different ways. On the one hand, greater PFC activation with age in adolescent girls compared to boys was previously reported in response to fearful faces, and was suggested to reflect earlier brain maturation in girls and their greater ability to discriminate facial emotions (Killgore et al., 2001; Yurgelun-Todd & Killgore, 2006). On the other hand, greater vPFC activation with age in adolescent girls may suggest a decrease the efficiency of this structure. Indeed, greater PFC activation in women in the absence of sex differences regarding amygdala reactivity to negative pictures and self-reported negative affect, as is the case in our results, was previously interpreted as less efficient or more effortful downregulation of negative emotions compared to men (McRae, Ochsner, Mauss, Gabrieli, & Gross, 2008). Considering adolescent girls' greater risk for developing an anxiety disorder during adolescence (Merikangas et al., 2010), greater involvement of the vPFC in response to threat as age increases may reflect the progressive development of a compensatory mechanism over the amygdala's reactivity.

As regards amygdala activation during fear conditioning, absence of age- or sex-related differences may account for by methodological factors. Indeed, previous age-related changes in patterns of activation within the neural fear circuit were reported in response to the CS – exclusively (*vs.* baseline or another control condition) (Haddad et al., 2015; Lau et al., 2011). However, our contrast of interest focused on the differential pattern of activation reflecting threat-safety discrimination (i.e., CS+ *vs.* CS-).

Regarding fear extinction, the primary finding was an age-related decrease in left vLPFC and left amygdala (trend level), regardless of sex. As previously stated, fear conditioning elicited similar patterns of activation within the amygdala according to age and sex. Hence, these results are in line with the literature showing the involvement of the amygdala during threat processing, but with more efficient and faster regulation of limbic structures as the brain matures. Indeed, evidence of age-related and maturational decrease in amygdala activation during emotional regulation and processing of fearful faces are largely found in the literature (e.g. (Forbes, Phillips, Silk, Ryan, & Dahl, 2011; Gee et al., 2013; Guyer et al., 2008; Hare et al., 2008; Stephanou et al., 2016; Swartz, Carrasco, Wiggins, Thomason, & Monk, 2014)). Contrary to our prediction, however, chronological age was not associated with greater recruitment of PFC regions. The latter prediction was based on research investigating developmental changes within the fear circuit of healthy youth employing cognitive strategies to regulate their emotions (e.g. (McRae et al., 2012; Silvers et al., 2017)). The discrepancy with these previous findings may lie on the fact that the extinction task employed here was not an explicit or instructed emotional regulation process. Still, our results are consistent with the prediction of reduced fear inhibition in younger adolescents, as they failed to regulate the amygdala's hyperactivity, despite greater recruitment of vLPFC compared to older adolescents. Similarly, pre/early pubertal adolescents were shown to exhibit more vLPFC and amygdala reactivity than mid/late

adolescents when viewing fear and neutral faces relative to control stimuli, respectively (Forbes et al., 2011).

On the other hand, the regulation of threat responses has been shown to rely on direct and indirect connections of PFC regions toward the amygdala (see for reviews (Blackford & Pine, 2012; Delgado et al., 2008; Milad, Rauch, et al., 2006; Quirk et al., 2006)). Hence, age-related changes in fear regulation could reflect an increase in amygdala-PFC functional connectivity (see (King, Pattwell, Glatt, & Lee, 2014) for review). For example, a positive-to-negative developmental shift in amygdala-PFC connectivity in youth was suggested to reflect a bottom-up excitatory connection from amygdala to PFC regions in early development and an inhibitory/downregulation of PFC to amygdala reactivity in late development (Gee et al., 2013; Wu et al., 2016). This was not assessed in the present study. Overall, greater activation of the left vIPFC in our younger participants may reflect immature involvement of this area and less efficient downregulation over amygdala hyperactivity. Further studies will be required to explore amygdala-PFC connectivity during fear extinction in adolescents.

Immature neural downregulation processes observed during early adolescence were supported by our physiological findings. Indeed, in combination with younger adolescents' inability to downregulate their amygdala during extinction, age-related decrease in SCR during fear extinction highlights the persistence of SCR in younger participants. This is consistent with the prediction of reduced fear inhibition during early adolescence and more efficient downregulation processes as age increases. Globally, reduced fear inhibition of SCR in adolescents relative to children and adults is observed in both humans and rodents (e.g. (Pattwell et al., 2012), see (Baker, Den, Graham, & Richardson, 2014; Jovanovic, Nylocks, & Gamwell, 2013; King et al., 2014) for reviews). Observing this phenomenon from early to late adolescence appears to support the imbalance model postulating that behavioral changes in adolescents rely

on the early maturation of the amygdala, suggested to increase reactivity to threat, relative to the protracted maturation of prefrontal cortical regions during adolescence (Casey, 2015; Casey et al., 2010; Somerville et al., 2010).

Sex differences regarding inhibition of conditioned fear were also observed during the extinction task. Indeed, a pattern of deactivation in girls' left dlPFC ($CS- > CS+$) emerged during extinction. Similarly, greater activation of dlPFC to the safety cue relative to the threat cue ($CS- > CS+$) using the "screaming lady" paradigm was previously associated with greater threat-safety discrimination ability in healthy adults and older adolescents in comparison to younger participants (Haddad et al., 2015; Lau et al., 2011). This suggests evidence of a more mature PFC in girls relative to boys. Moreover, an age-related decrease in boys' left vPFC was found during fear extinction. This finding highlights the greater involvement of this structure in younger boys. Hyperactivity within the vPFC was previously associated with impulsivity in response to social threat cues in adolescents, especially in boys, compared to children and adults (Dreyfuss et al., 2014). Thus, qualifying the conclusion drawn from conditioning findings, more effortful self-control observed in adolescent boys may be especially salient in younger ones.

At the behavioral level, persistence of differential fear responses ($CS+ > CS-$) on SCR was observed in girls relative to boys. This result is somewhat surprising given that patterns of conditioned fear responses during fear conditioning and extinction were recently reviewed as not being influenced by sex in healthy adolescents (McGuire, Orr, Essoe, et al., 2016). The nature of stimuli (i.e. female faces) cannot be excluded as a potential explaining factor to these findings. For example, findings in adolescent girls' SCR are congruent with our previous study demonstrating how faces of one's own sex group can trigger long-lasting physiological fear responses (Chauret et al., 2014).

Certain limitations of the current study are noteworthy. First, we did not measure sexual hormones nor gathered information regarding the menstrual cycle; future studies should consider these factors since they were shown to influence fear conditioning processes (e.g. (Milad, Goldstein, et al., 2006)). Second, as previously discussed, the nature of cues in the “screaming lady” paradigm (i.e., female faces) may have influenced patterns of results at the neural, physiological, and behavioral levels (e.g. (Chauret et al., 2014)). Third, alterations observed in downregulation processes do not explicitly reflect emotional regulation abilities in adolescents, thus our findings may not extend to their ability to apply emotional regulation strategies. Fourth, our protocol did not directly investigate associations of different PFC regions with the amygdala or behavioral measures; future studies using functional connectivity, such as physiological interaction (PPI; (McLaren, Ries, Xu, & Johnson, 2012)) or dynamic causal modelling (DCM; (Friston, Harrison, & Penny, 2003)), will be needed to determine these relations. Fifth, the current protocol did not allow to study the time course of activations within the neural fear circuit, relative to the physiological and behavioral data; elaborating such a protocol will allow to inform on the occurrence of early or late downregulation process.

Despite these limitations, the current study is the first one explicitly designed to investigate age- and sex-related differences within the neural fear circuit using fear conditioning and extinction paradigms in adolescents. Interestingly, fear conditioning mainly highlighted sex differences regarding PFC activations in response to threat, such that greater involvement of PFC regions is required in adolescent boys relative to girls. Primary findings during extinction rather revealed age-related decreases in left vlPFC, amygdala (trend level), and SCR; original findings in the neurodevelopmental field. The latter appears to reflect reduced downregulation of physiological fear responses and amygdala hyperactivity from the PFC during early adolescence. Clinically, these results may suggest that stressful events occurring during early

adolescence and in adolescent boys may increase the risk for behavioral disruption or functional impairment as downregulation mechanisms were shown to be immature or less efficient. Moreover, age-related sex differences observed in the vPFC during fear conditioning and extinction suggest that maturation of some PFC areas follows different patterns and occur at a different pace in boys and girls during adolescence. Finally, this study highlights the importance to 1) consider age range of adolescent participants in neurodevelopmental studies; 2) consider the nature of stimuli when interpreting results of conditioning studies; and 3) to include different fear indexes considering that the type of measure may lead to distinct profiles of fear responses and inform on potential methodological bias.

2.6 References

- Achim, A. (2012). Detecting outliers in multivariate data while controlling false alarm rate. *Tutor quant methods psychol*, 8(2), 108-121.
- Baker, K. D., Den, M. L., Graham, B. M., & Richardson, R. (2014). A window of vulnerability: Impaired fear extinction in adolescence. *Neurobiol Learn Mem*, 113, 90-100.
- Bergeron, J., Landry, M., & Bélanger, D. (1976). The development and validation of a french form of the state-trait anxiety inventory. In C. D. Spielberger & R. Diaz-Guerrero (Eds.), *Cross-Cultural Anxiety*. New-York: Halsted Press/Wiley.
- Blackford, J. U., & Pine, D. S. (2012). Neural substrates of childhood anxiety disorders: a review of neuroimaging findings. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 21(3), 501-525.
- Britton, J. C., Grillon, C., Lissek, S., Norcross, M. A., Szuhany, K. L., Chen, G., . . . Pine, D. S. (2013). Response to learned threat: An fMRI study in adolescent and adult anxiety. *Am J Psychiatry*, 170(10), 1195-1204.
- Casey, B. J. (2015). Beyond simple models of self-control to circuit-based accounts of adolescent behavior. *Annu Rev Psychol*, 66, 295-319.

- Casey, B. J., Jones, R. M., Levita, L., Libby, V., Pattwell, S. S., Ruberry, E. J., . . . Somerville, L. H. (2010). The storm and stress of adolescence: insights from human imaging and mouse genetics. *Dev Psychobiol*, 52(3), 225-235.
- Cellerino, A., Borghetti, D., & Sartucci, F. (2004). Sex differences in face gender recognition in humans. *Brain Res Bull*, 63(6), 443-449.
- Chauret, M., La Buissonnière-Ariza, V., Lamoureux Tremblay, V., Suffren, S., Servonnet, A., Pine, D. S., & Maheu, F. S. (2014). The conditioning and extinction of fear in youths: What's sex got to do with it? *Biol Psychol*, 100, 97-105.
- Delgado, M. R., Nearing, K. I., LeDoux, J. E., & Phelps, E. A. (2008). Neural circuitry underlying the regulation of conditioned fear and its relation to extinction. *Neuron*, 59(5), 829-838.
- Delgado, M. R., Olsson, A., & Phelps, E. A. (2006). Extending animal models of fear conditioning to humans. *Biol Psychol*, 73(1), 39-48.
- Den, M. L., Graham, B. M., Newall, C., & Richardson, R. (2015). Teens that fear screams: A comparison of fear conditioning, extinction, and reinstatement in adolescents and adults. *Dev Psychobiol*, 57(7), 818-832.
- Dreyfuss, M., Caudle, K., Drysdale, A. T., Johnston, N. E., Cohen, A. O., Somerville, L. H., . . . Casey, B. J. (2014). Teens impulsively react rather than retreat from threat. *Dev Neurosci*, 36(0), 220-227.
- Dubé, A. A., Duquette, M., Roy, M., Lepore, F., Duncan, G., & Rainville, P. (2009). Brain activity associated with the electrodermal reactivity to acute heat pain. *Neuroimage*, 45(1), 169-180.
- Duke, P. M., Litt, I. F., & Gross, R. T. (1980). Adolescents' self-assessment of sexual maturation. *Pediatrics*, 66(6), 918-920.
- Ernst, M., Pine, D. S., & Hardin, M. (2006). Triadic model of the neurobiology of motivated behavior in adolescence. *Psychol Med*, 36(3), 299-312.
- Forbes, E. E., Phillips, M. L., Silk, J. S., Ryan, N. D., & Dahl, R. E. (2011). Neural systems of threat processing in adolescents: role of pubertal maturation and relation to measures of negative affect. *Dev Neuropsychol*, 36(4), 429-452.
- Friston, K. J., Harrison, L., & Penny, W. (2003). Dynamic causal modelling. *Neuroimage*, 19(4), 1273-1302.

- Gee, D. G., Humphreys, K. L., Flannery, J., Goff, B., Telzer, E. H., Shapiro, M., . . . Tottenham, N. (2013). A developmental shift from positive to negative connectivity in human amygdala-prefrontal circuitry. *J Neurosci*, 33(10), 4584-4593.
- Glenn, C. R., Klein, D. N., Lissek, S., Britton, J. C., Pine, D. S., & Hajcak, G. (2012). The development of fear learning and generalization in 8-13 year-olds. *Dev Psychobiol*, 54(7), 675-684.
- Guyer, A. E., Monk, C. S., McClure-Tone, E. B., Nelson, E. E., Roberson-Nay, R., Adler, A. D., . . . Ernst, M. (2008). A developmental examination of amygdala response to facial expressions. *J Cogn Neurosci*, 20(9), 1565-1582.
- Haddad, A. D. M., Bilderbeck, A., James, A. C., & Lau, J. Y. F. (2015). Fear responses to safety cues in anxious adolescents: Preliminary evidence for atypical age-associated trajectories of functional neural circuits. *J Psychiatr Res*, 68, 301-308.
- Haddad, A. D. M., Pritchett, D., Lissek, S., & Lau, J. Y. F. (2012). Trait anxiety and fear responses to safety cues: Stimulus generalization or sensitization? *J Psychopathol Behav Assess*, 34(3), 323-331.
- Hare, T. A., Tottenham, N., Galvan, A., Voss, H. U., Glover, G. H., & Casey, B. J. (2008). Biological substrates of emotional reactivity and regulation in adolescence during an emotional go-nogo task. *Biol Psychiatry*, 63(10), 927-934.
- Hollingshead, A. B., & Redlich, F. C. (1958). *Social class and mental illness: Community study*. Hoboken, NJ, US: John Wiley & Sons Inc.
- Huettel, S. A., & McCarthy, G. (2001). The effects of single-trial averaging upon the spatial extent of fMRI activation. *Neuroreport*, 12(11), 2411-2416.
- Jovanovic, T., Nylocks, K. M., & Gamwell, K. L. (2013). Translational neuroscience measures of fear conditioning across development: applications to high-risk children and adolescents. *Biol Mood Anxiety Disord*, 3(1), 17.
- Kaufman, J., Birmaher, B., Brent, D., Rao, U. M. A., Flynn, C., Moreci, P., . . . Ryan, N. (1997). Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children-present and lifetime version (K-SADS-PL): Initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 36(7), 980-988.
- Killgore, W. D., Oki, M., & Yurgelun-Todd, D. A. (2001). Sex-specific developmental changes in amygdala responses to affective faces. *Neuroreport*, 12(2), 427-433.

- King, E. C., Pattwell, S. S., Glatt, C. E., & Lee, F. S. (2014). Sensitive periods in fear learning and memory. *Stress, 17*(1), 13-21.
- Kovacs, M. (1985). The Children's Depression, Inventory (CDI). *Psychopharmacol Bull, 21*(4), 995-998.
- Kret, M. E., & De Gelder, B. (2012). A review on sex differences in processing emotional signals. *Neuropsychologia, 50*(7), 1211-1221.
- Lau, J. Y., Britton, J. C., Nelson, E. E., Angold, A., Ernst, M., Goldwin, M., . . . Pine, D. S. (2011). Distinct neural signatures of threat learning in adolescents and adults. *Proc Natl Acad Sci U S A, 108*(11), 4500-4505.
- Lau, J. Y., Lissek, S., Nelson, E. E., Lee, Y., Roberson-Nay, R., Poeth, K., . . . Pine, D. S. (2008). Fear conditioning in adolescents with anxiety disorders: results from a novel experimental paradigm. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 47*(1), 94-102.
- Lissek, S., Powers, A. S., McClure, E. B., Phelps, E. A., Woldehawariat, G., Grillon, C., & Pine, D. S. (2005). Classical fear conditioning in the anxiety disorders: a meta-analysis. *Behav Res Ther, 43*(11), 1391-1424.
- Mackintosh, N. J. (1974). *The psychology of animal learning*. London: Academic Press.
- Martin, A., & Gosselin, P. (2012). Propriétés psychométriques de l'adaptation francophone d'une mesure de symptômes des troubles anxieux auprès d'enfants et d'adolescents (SCARED-R). *Can J Behav Sci, 44*(1), 70-76.
- McClure, E. B. (2000). A meta-analytic review of sex differences in facial expression processing and their development in infants, children, and adolescents. *Psychol Bull, 126*(3), 424-453.
- McClure, E. B., Monk, C. S., Nelson, E. E., Zarahn, E., Leibenluft, E., Bilder, R. M., . . . Pine, D. S. (2004). A developmental examination of gender differences in brain engagement during evaluation of threat. *Biol Psychiatry, 55*(11), 1047-1055.
- McGuire, J. F., Orr, S. P., Essoe, J. K. Y., McCracken, J. T., Storch, E. A., & Piacentini, J. (2016). Extinction learning in childhood anxiety disorders, obsessive compulsive disorder and post-traumatic stress disorder: implications for treatment. *Expert Rev Neurother, 16*(10), 1155-1174.

- McGuire, J. F., Orr, S. P., Wu, M. S., Lewin, A. B., Small, B. J., Phares, V., . . . Storch, E. A. (2016). Fear conditioning and extinction in youth with obsessive-compulsive disorder. *Depress Anxiety*, 33(3), 229-237.
- McLaren, D. G., Ries, M. L., Xu, G., & Johnson, S. C. (2012). A generalized form of context-dependent psychophysiological interactions (gPPI): A comparison to standard approaches. *Neuroimage*, 61(4), 1277-1286.
- McRae, K., Gross, J. J., Weber, J., Robertson, E. R., Sokol-Hessner, P., Ray, R. D., . . . Ochsner, K. N. (2012). The development of emotion regulation: an fMRI study of cognitive reappraisal in children, adolescents and young adults. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 7(1), 11-22.
- McRae, K., Ochsner, K. N., Mauss, I. B., Gabrieli, J. J. D., & Gross, J. J. (2008). Gender differences in emotion regulation: An fMRI study of cognitive reappraisal. *Group Processes & Intergroup Relations*, 11(2), 143-162.
- Merikangas, K. R., He, J. P., Burstein, M., Swanson, S. A., Avenevoli, S., Cui, L., . . . Swendsen, J. (2010). Lifetime prevalence of mental disorders in U.S. adolescents: results from the National Comorbidity Survey Replication--Adolescent Supplement (NCS-A). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 49(10), 980-989.
- Merikangas, K. R., Nakamura, E. F., & Kessler, R. C. (2009). Epidemiology of mental disorders in children and adolescents. *Dialogues Clin Neurosci*, 11(1), 7-20.
- Milad, M. R., Goldstein, J. M., Orr, S. P., Wedig, M. M., Klibanski, A., Pitman, R. K., & Rauch, S. L. (2006). Fear conditioning and extinction: influence of sex and menstrual cycle in healthy humans. *Behav Neurosci*, 120(6), 1196-1203.
- Milad, M. R., Rauch, S. L., Pitman, R. K., & Quirk, G. J. (2006). Fear extinction in rats: implications for human brain imaging and anxiety disorders. *Biol Psychol*, 73(1), 61-71.
- Miller, D. C., & Salkind, N. J. (2002). *Handbook of research design and social measurement* (6th ed.). Thousand Oaks: Sage.
- Miller, E. K., & Cohen, J. D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci*, 24, 167-202.
- Monk, C. S., McClure, E. B., Nelson, E. E., Zarahn, E., Bilder, R. M., Leibenluft, E., . . . Pine, D. S. (2003). Adolescent immaturity in attention-related brain engagement to emotional facial expressions. *Neuroimage*, 20(1), 420-428.

- Morris, N. M., & Udry, J. R. (1980). Validation of a self-administered instrument to assess stage of adolescent development. *J Youth Adolesc*, 9(3), 271-280.
- Neinstein, L. S. (1982). Adolescent self-assessment of sexual maturation: reassessment and evaluation in a mixed ethnic urban population. *Clin Pediatr (Phila)*, 21(8), 482-484.
- Ochsner, K. N., Bunge, S. A., Gross, J. J., & Gabrieli, J. D. (2002). Rethinking feelings: an fMRI study of the cognitive regulation of emotion. *J Cogn Neurosci*, 14(8), 1215-1229.
- Pattwell, S. S., Duhoux, S., Hartley, C. A., Johnson, D. C., Jing, D., Elliott, M. D., . . . Lee, F. S. (2012). Altered fear learning across development in both mouse and human. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 109(40), 16318-16323.
- Phelps, E. A. (2006). Emotion and cognition: insights from studies of the human amygdala. *Annu Rev Psychol*, 57, 27-53.
- Quirk, G. J., Garcia, R., & Gonzalez-Lima, F. (2006). Prefrontal mechanisms in extinction of conditioned fear. *Biol Psychiatry*, 60(4), 337-343.
- Saint-Laurent, L. (1990). Étude psychométrique de l'Inventaire de dépression pour enfants de Kovacs auprès d'un échantillon francophone. *Can J Behav Sci*, 22(4), 377-384.
- Schiele, M. A., Reinhard, J., Reif, A., Domschke, K., Romanos, M., Deckert, J., & Pauli, P. (2016). Developmental aspects of fear: Comparing the acquisition and generalization of conditioned fear in children and adults. *Dev Psychobiol*, 58(4), 471-481.
- Schmitz, A., Merikangas, K., Swendsen, H., Cui, L., Heaton, L., & Grillon, C. (2011). Measuring anxious responses to predictable and unpredictable threat in children and adolescents. *J Exp Child Psychol*, 110(2), 159-170.
- Schneider, S., Peters, J., Bromberg, U., Brassen, S., Menz, M. M., Miedl, S. F., . . . Buchel, C. (2011). Boys do it the right way: sex-dependent amygdala lateralization during face processing in adolescents. *Neuroimage*, 56(3), 1847-1853.
- Shechner, T., Hong, M., Britton, J. C., Pine, D. S., & Fox, N. A. (2014). Fear conditioning and extinction across development: evidence from human studies and animal models. *Biol Psychol*, 100, 1-12.

- Silvers, J. A., Insel, C., Powers, A., Franz, P., Helion, C., Martin, R. E., . . . Ochsner, K. N. (2017). vIPFC-vmPFC-amygala interactions underlie age-related differences in cognitive regulation of emotion. *Cereb Cortex*, 27(7), 3502-3514.
- Somerville, L. H., Jones, R. M., & Casey, B. J. (2010). A time of change: behavioral and neural correlates of adolescent sensitivity to appetitive and aversive environmental cues. *Brain Cogn*, 72(1), 124-133.
- Spielberger, C. D., Edwards, C. D., Lushene, R. E., Montuori, J., & Platzek, D. (1973). *State-Trait Anxiety Inventory for Children: Preliminary manual*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press.
- Stephanou, K., Davey, C. G., Kerestes, R., Whittle, S., Pujol, J., Yucel, M., . . . Harrison, B. J. (2016). Brain functional correlates of emotion regulation across adolescence and young adulthood. *Hum Brain Mapp*, 37(1), 7-19.
- Swartz, J. R., Carrasco, M., Wiggins, J. L., Thomason, M. E., & Monk, C. S. (2014). Age-related changes in the structure and function of prefrontal cortex-amygala circuitry in children and adolescents: a multi-modal imaging approach. *Neuroimage*, 86, 212-220.
- Tanner, J. M., & Whitehouse, R. H. (1976). Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. *Arch Dis Child*, 51(3), 170-179.
- Welborn, B. L., Lieberman, M. D., Goldenberg, D., Fuligni, A. J., Galván, A., & Telzer, E. H. (2016). Neural mechanisms of social influence in adolescence. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 11(1), 100-109.
- Wu, M., Kujawa, A., Lu, L. H., Fitzgerald, D. A., Klumpp, H., Fitzgerald, K. D., . . . Phan, K. L. (2016). Age-related changes in amygdala-frontal connectivity during emotional face processing from childhood into young adulthood. *Hum Brain Mapp*, 37(5), 1684-1695.
- Yurgelun-Todd, D. A., & Killgore, W. D. (2006). Fear-related activity in the prefrontal cortex increases with age during adolescence: a preliminary fMRI study. *Neurosci Lett*, 406(3), 194-199.

CHAPITRE III

ÉTUDE 2 : Fear Conditioning and Extinction in Anxious Youth, Offspring At-Risk
for Anxiety and Healthy Comparisons: an fMRI Study

Manuscrit en révision à Biological Psychiatry (BPS-D-18-00335)

Fear Conditioning and Extinction in Anxious Youth, Offspring At-Risk for Anxiety and Healthy Comparisons: an fMRI Study.

Méllissa Chauret^{1,2}, Sabrina Suffren¹, Daniel S. Pine³, Marouane Nassim¹, Dave Saint-Amour^{1,2}, Françoise S. Maheu^{1,4}

¹Research Center, Sainte-Justine University Hospital, Montreal, Canada;

²Department of Psychology, University of Quebec in Montreal, Canada;

³National Institute of Mental Health (NIMH), Intramural Research Program National, Bethesda, Maryland, 15-K North Drive, MSC-2670, Bethesda, MD 20892-2670;

⁴Department of Psychiatry, University of Montreal, Canada.

Acknowledgements:

This research was supported by grants from the Canadian Institutes for Health Research (CIHR; #MOP-97983), the Fonds de recherche en santé du Québec (FRSQ), the Quebec Bio-Imaging Network (QBIN), and the CHU Sainte-Justine Research Centre. FSM is a CIHR New Investigator and FRSQ Junior 1 Awardee. MC received PhD fellowships from the Canadian Institutes for Health Research (CIHR), Fonds de recherche en santé du Québec (FRSQ) and the Foundation of Stars/Research Center of the Sainte-Justine University Hospital. SS received a PhD fellowship from the Fonds Québécois de la Recherche sur la Société et la Culture (FQRSC) and the Foundation of Stars/Research Center of the Ste-Justine University Hospital. We thank the Anxiety Disorders Clinic at the Ste-Justine Hospital for the unique opportunity to collect data in anxious youth.

Correspondence should be addressed to:

Méllissa Chauret

Research Centre Ste-Justine University Hospital,
3175 Côte Ste-Catherine, Montreal, Québec, H3T 1C5.
melis.chauret@gmail.com

Françoise S. Maheu

Research Centre Ste-Justine University Hospital,
3175 Côte Ste-Catherine, Montreal, Québec, H3T 1C5.
francoise.maheu@umontreal.ca
514-436-5659

3.1 Abstract

Background. Dysfunctions in fronto-amamygdala circuitry engaged by threats has been linked to anxiety. Questions remain on the impact of familial-risk and ongoing anxiety on such circuitry function, particularly in youth. The current study examines these relationships in youth using ethically-acceptable fear conditioning and extinction tasks.

Methods. We used functional magnetic resonance imaging (fMRI) in 76 youth (10-17 years old): 22 with an anxiety disorder; 22 healthy, at-risk youth born to parents with past or current anxiety disorders; and 32 healthy comparisons of psychiatrically healthy parents. Skin conductance responses (SCR) and subjective fear ratings were assessed.

Results. During conditioning, healthy and at-risk groups showed greater differential activation (CS+ unpaired vs. CS-) in dorsal anterior cingulate cortex (dACC) and ventrolateral PFC (vIPFC) compared to the anxious group, which showed greater activation to the safety cue in both structures (CS- > CS+ unpaired). Expected differential activation was found in the amygdala and dorsolateral PFC (dlPFC) of healthy comparisons. The at-risk group rather showed greater activation to the safety cue (CS- > CS+ unpaired) in both structures, while anxious youth manifested similar activation to both cues. Regarding extinction, anxious youth showed greater amygdala activation to both cues compared to healthy and at-risk groups.

Conclusions. Among adolescents, failure to show differential PFC and amygdala activation may represent neural correlates of manifest anxiety as opposed to familial risk. Moreover, resilience markers for anxiety disorders were highlighted in the amygdala and dlPFC during fear conditioning. Consistent with clinical presentation of anxiety disorders, impairment in extinction learning was specific to anxious youth.

KEY WORDS: anxiety, familial risk, offspring, youth, fear conditioning, fear extinction, functional magnetic resonance imaging, skin conductance, subjective fear ratings.

3.2 Introduction

Offspring of parents with anxiety disorders are nearly four times more likely to develop anxiety disorders compared to offspring of non-anxious parents (Hirshfeld-Becker, Micco, Simoes, & Henin, 2008; Micco et al., 2009). Studying both affected adolescents and unaffected adolescents at high familial risk for anxiety can differentiate risk-related and expressed features of anxiety. Threats are known to engage a fronto-amygdala circuit, and dysfunction in this circuit occurs in anxiety. Modified fronto-amygdala functioning is hypothesized in youth at risk for anxiety disorders (Blackford & Pine, 2012). Using functional magnetic resonance imaging (fMRI), the current study examines the familial risk hypothesis in unaffected youth of parents with current or past anxiety disorders during a validated discriminative fear conditioning and extinction task – the “screaming lady” paradigm (Chauret et al., 2014; Den, Graham, Newall, & Richardson, 2015; Glenn et al., 2012; Haddad, Bilderbeck, James, & Lau, 2015; Lau et al., 2011; Lau et al., 2008; McGuire, Orr, Wu, et al., 2016; Schiele et al., 2016).

Since anxiety disorders are characterized by excessive and persistent fear, fear conditioning and extinction tasks are among the best-studied paradigms in anxious populations (e.g. (Duits et al., 2015; McGuire, Orr, Essoe, et al., 2016; Milad & Quirk, 2012; Shechner, Hong, Britton, Pine, & Fox, 2014)). Amygdala engagement in the learning and expression of fear is well recognized (Phelps, 2006), and its hyperactivity is frequently reported in anxious patients (Blackford & Pine, 2012; Lissek, 2012; McClure et al., 2007). Involvement of the prefrontal cortex (PFC) – including the ventral, medial and dorsolateral subregions – also occurs, particularly in the context of conscious fear processing and threat-safety discrimination during fear conditioning (Fullana et al., 2016; Lau et al., 2011). During extinction, these PFC regions are thought to modulate emotional reactions through their direct and indirect connections with the

amygdala (Delgado, Nearing, LeDoux, & Phelps, 2008; Delgado, Olsson, & Phelps, 2006; Lissek, 2012; Shechner et al., 2014). Downregulation of PFC regions over the amygdala's reactivity is found to be impaired in anxiety (Duits et al., 2015; Milad & Quirk, 2012).

Due to the ethical challenges associated with delivering an unconditioned stimulus (US) to youth (Lau & Waters, 2016; Pine, Helfinstein, Bar-Haim, Nelson, & Fox, 2009), few studies use fear conditioning paradigms to investigate the neural fear circuit in anxious youth. Some prior studies find hypoactivations throughout the neural fear circuit in pediatric anxiety during fear conditioning and extinction recall (Britton et al., 2013; Haddad et al., 2015). These studies also link recruitment of the dorsolateral and ventromedial PFC to threat-safety discrimination (Britton et al., 2013; Haddad et al., 2015). Hypoactivation in PFC regions during fear conditioning and extinction may represent compromised capacity to engage downregulation mechanisms among anxious youth. Of relevance, deficits in inhibitory processes (i.e., difficulty inhibiting autonomic or behavioral fear responses to both threat and safety cues during conditioning, and difficulty inhibiting conditioned fear responses following extinction trials) appear to characterise anxiety-related alterations during conditioning paradigms (Duits et al., 2015; McGuire, Orr, Essoe, et al., 2016).

While these existing findings on conditioning and extinction among youth are promising, additional research is needed. Particularly, few studies directly compare affected and at-risk youth to a low-risk comparison group. In fact, to our knowledge, no study has examined these relationships with the parental risk of developing an anxiety disorder. The current study employs discriminative fear conditioning and extinction paradigms to assess the neural fear circuit among anxious youth, youth at familial risk for anxiety, and healthy comparisons. This design effectively compares and contrasts the neural correlates of manifest anxiety and familial risk for anxiety.

3.3 Methods and Materials

3.3.1 Participants

Three groups were recruited: (1) 22 youth with a current diagnosis of anxiety disorder, (2) 22 youth without past or current anxiety disorders, but at risk for anxiety due to their parents' past or current anxiety disorders, and (3) 32 psychiatrically healthy youth of psychiatrically healthy parents. Participants recruited were between 10 and 17 years of age, all the biological offspring of their parents. Anxious youth were recruited through the Anxiety Disorders Clinic of the Sainte-Justine University Hospital where they were treated for an anxiety disorder for the first time. At-risk youth were recruited through a non-profit organization (Phobies-Zéro), and flyers were distributed in medical clinics and mental health hospitals. Healthy comparisons were recruited in the community. In anxious youth, 10 participants met criteria for generalized anxiety disorder, three for panic disorder, three for separation anxiety disorder, three for social phobia, and three presented comorbidity among these disorders based on DSM-IV-TR criteria. Youth presenting comorbidity between these disorders were included as these disorders commonly occur together; restricting inclusion to only one of the illnesses would have severely limited the potential subject pool and the generalization of findings. Healthy comparisons and at-risk youth were free from any past or current psychiatric illness. In the non-affected youth at risk for anxiety, in 17 cases, only the mother was affected, whereas in four cases it was the father, and in one case it was both parents. Sixty-four percent of the anxious youth's parents presented a past or current anxiety disorder. Groups were similar in sex, age, puberty status, socioeconomic status (SES; (Hollingshead & Redlich, 1958; Miller & Salkind, 2002)), and estimated IQ (WISC-IV subtests; $p > 0.05$, see Table 3.1 and Supplement).

Table 3.1

Demographic and Clinical Characteristics of Participants.

Characteristics	Healthy (n = 32)		At-risk (n = 22)		Anxious (n = 30)		<i>p</i> ^a
	<i>M</i>	(<i>SD</i>)	<i>M</i>	(<i>SD</i>)	<i>M</i>	(<i>SD</i>)	
Age	13.50	(2.08)	13.32	(2.34)	13.26	(2.47)	.919
Sex (% male)	40.6		48		47.8		
Tanner	3.63	(0.98)	3.48	(1.19)	3.32	(1.25)	.616
SES	26.59	(13.09)	34.26	(13.92)	27.91	(11.71)	.077
Ethnicity (%) Caucasian)	78.1		92		82.6		
IQ							
Verbal	110.42	(16.86)	108.68	(13.24)	108.29	(16.18)	.866
Performance	104.71	(11.59)	107.60	(17.08)	101.81	(14.10)	.393
C-GAS	86.72	(5.36)	80.42 ^e	(8.38)	57.22 ^{fi}	(9.13)	.000
SCARED-R							
Children	18.10	(8.92)	25.21 ^d	(11.15)	32.21 ^f	(13.89)	.000
Parent about child	9.65	(6.86)	16.35 ^d	(10.23)	32.34 ^{fi}	(11.37)	.000
STAIC ^b							
State	48.34	(5.46)	49.84	(5.57)	54.95 ^{eg}	(8.55)	.002
Trait	48.19	(7.96)	54.44 ^d	(10.11)	61.77 ^{fg}	(9.28)	.000
CDI							
Children	43.44	(4.91)	44.67	(4.57)	50.90 ^{fh}	(9.53)	.000
Parent about child	44.32	(4.84)	51.42 ^d	(9.18)	58.28 ^{fh}	(7.00)	.000
PARS (children)							
Time 1					21.27	(4.38)	
Time 2					19.76	(5.48)	
STAI (parent) ^{b c}							
Mothers							
State	39.22	(9.96)	43.92	(7.93)	46.45 ^d	(8.84)	.014
Trait	37.63	(8.16)	48.00 ^f	(12.67)	48.27 ⁱ	(9.89)	.000
Fathers							
State	42.00	(7.90)	47.31	(12.87)	43.56	(10.16)	.323
Trait	40.64	(6.21)	44.69	(10.98)	42.33	(7.74)	.399

Note. SES = Socioeconomic status; C-GAS = Children's Global Assessment Scale; SCARED-R = Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders-Revised; STAIC = State-Trait Anxiety Inventory for Children; CDI = Child Depression Inventory;

PARS = Pediatric Anxiety Rating Scale; ^a Group analyses regarding sex and ethnicity of participants were performed using chi squares for quantitative measures, and other variables were compared using one-way analysis of variance (ANOVA); ^b Mean scores of standardised T scores; ^c to assess parents' current anxiety symptoms; ^d p < .05 vs. healthy; ^e p < .01 vs. healthy; ^f p < .001 vs. healthy; ^g p < .05 vs. at-risk; ^h p < .01 vs. at-risk; ⁱ p < .001 vs. at-risk.

To assess inclusion and exclusion criteria, psychiatric interviews were conducted in all participants and their parents by two well-trained graduate students in psychology and all diagnostic criteria were reviewed by a licensed clinical psychologist (FSM). The semi-structured Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (K-SADS; (Kaufman et al., 1997) interview was assessed separately with youth and parent(s). To ensure that symptoms were not transient, anxious youth also had to present a significant level of anxiety and associated impairments on the Pediatric Anxiety Rating Scale (PARS; (Ginsburg, Keeton, Drazdowski, & Riddle, 2011; The Research Units On Pediatric Psychopharmacology Anxiety Study, 2002)), which persisted over a 14-day-period (scores > 9 in both testing sessions).

As assessed via the semi-structured psychiatric evaluation conducted with the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I; (First, Spitzer, Gibbon, & Williams, 2002)), parents of anxious youth either were free from any psychiatric disorders or met criteria for generalized anxiety disorder, panic disorder, social phobia, or comorbidity among these disorders. Excluding parents with past or current anxiety disorders would have limited the potential subject pool as these disorders highly aggregate in families. In offspring at risk for anxiety, one or both parents met criteria for a past or current generalized anxiety disorder, panic disorder, social phobia, or comorbidity between these disorders based on DSM-IV-TR criteria. We elected to include either biological parent presenting an anxiety disorder given that paternal anxiety confers the same risk as maternal anxiety (Connell & Goodman, 2002). Parents of healthy comparisons were free from any past or current psychiatric illness.

Participants from all groups were excluded from the study if they presented: (a) MRI contraindications (e.g., braces, pregnancy); (b) IQ score < 70; (c) medical illness; (d) past head trauma with loss of consciousness; (e) use of medication; (f) past or present treatment for a psychiatric illness (pharmacological or behavioral); and (g) any other past or current psychiatric disorders in youth and their parents (e.g., major depressive disorder, bipolar disorder, obsessive-compulsive disorder, post-traumatic stress disorder, etc.). This study protocol was approved by the Research Ethics Boards of the Sainte-Justine University Hospital Research Center, Montreal, Canada, and of the *Unité de Neuroimagerie Fonctionnelle* (UNF) of the *Centre de recherche de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal* (CRIUGM), Canada. Participants and their parents respectively gave their informed assent and consent and were compensated for their participation.

3.3.1.1 Emotional assessment

Youth's anxiety symptoms were measured using the State-Trait Anxiety Inventory for Children (STAIC) (Bergeron, Landry, & Bélanger, 1976; Spielberger, Edwards, Lushene, Montuori, & Platzek, 1973). The two 20-item scales measure the stable tendency to experience anxiety (trait scale) and the variation in anxiety reactions to particular situations (state scale). We also measured current anxiety and depression levels using the youth and parent versions (parent's responses regarding their child) of the Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders-Revised (SCARED-R) (Martin & Gosselin, 2012) and the Children Depression Inventory (CDI) (Kovacs, 1985; Saint-Laurent, 1990), respectively. Parents' current anxiety symptoms were assessed using the State-Trait Anxiety Inventory (STAI; (Bergeron et al., 1976; Gauthier & Bouchard, 1993; Spielberger, Gorsuch, Lushene, Vagg, & Jacobs, 1983)). Like the STAIC, the self-report questionnaire is composed of the trait and state scales. Self-report questionnaires used in this study are all French validated versions.

3.3.1.2 Puberty assessment

Because puberty changes may influence cognitive and neurological development, both structurally and functionally (Blakemore, Burnett, & Dahl, 2010; Forbes, Phillips, Silk, Ryan, & Dahl, 2011), the pubertal status was assessed using the self-administered Tanner Puberty Stage Scale (Duke, Litt, & Gross, 1980; Tanner & Whitehouse, 1976). The picture-based questionnaire is a validated method for assessing the pubertal stage (Morris & Udry, 1980; Neinstein, 1982). The mean for pubic hair and genital/breast development index was compiled for all participants.

3.3.2 Experimental Design

The fMRI fear conditioning and extinction tasks were conducted in a 17-minute single run (Figure 3.1). This run comprises three phases: a habituation run, a fear conditioning phase and a fear extinction phase. During each phase, participants saw head shots of two actresses presenting neutral emotional expressions. During conditioning, one actress was randomly selected to serve as the conditioned stimulus (CS+) for each participant, whereas the other served as the CS- (safety cue). The CS+ was paired with the US in 50% of trials. The US was constituted of a photo of the same actress selected for the CS+ but depicting a fearful expression, and simultaneous presentation of a 90 dB shrieking female scream. Prior work finds this paradigm to trigger fear responses that are more consistent with findings in adults compared to other, less aversive US (Glenn et al., 2012; Schmitz et al., 2011). A partial reinforcement contingency ratio was used to prevent habituation to the US (Mackintosh, 1974), and participants were not informed regarding the CS+-US association prior to the experiment. The CS- was never paired with the aversive US. During extinction, task procedures were identical to

that of the conditioning phase with one exception: no US were presented. Trials were presented in a pseudo-random order.

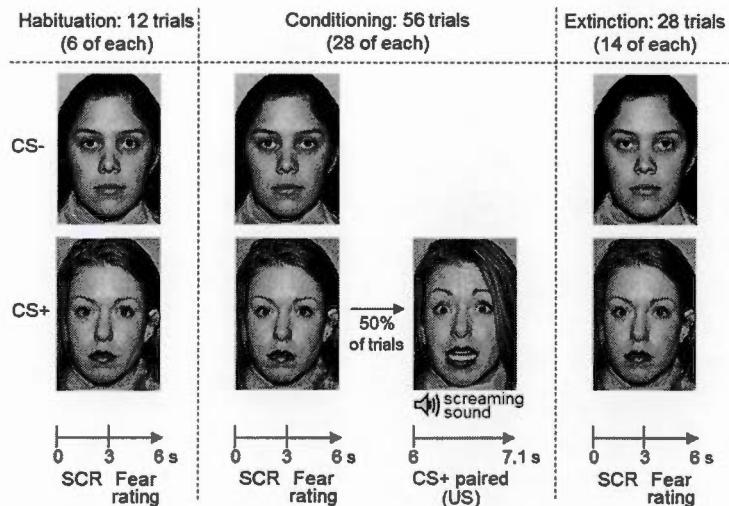


Figure 3.1 A schematic depiction of the fear conditioning and extinction tasks. SCR: Skin conductance responses; CS+: conditioned stimulus; CS-: safety cue; US: unconditioned stimulus.

3.3.2.1 fMRI acquisition and preprocessing

Scanning was performed within a 14 to 30-day delay following the psychiatric assessment. The fMRI session took place at the UNF of the CRIUGM, Canada. Scans were performed on a 3 Tesla MRI scanner (Magneton Tim Trio, Siemens). Acquisition parameters and preprocessing procedures are detailed in the Supplement. Image preprocessing and analysis procedures were conducted using Statistical Parametric Mapping (SPM) version 8 software (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) implemented in MatLab 7.10 release 2010a (MathWorks Inc., Natick, MA). Normalization was conducted to the standard space of the Montreal Neurological Institute brain (MNI brain).

3.3.2.2 Skin conductance responses

SCR were recorded during fMRI acquisition using two 10-mm EDA isotonic gel radio-translucent electrodes placed on the plantar surface of participants' right foot. SCR were recorded using AcqKnowledge software (version 4.2) and analyzed with the freely available software SCRalyze 2.1.8 (scralyze.sourceforge.net), which employs a general linear convolution model for rapid event-related evoked SCR (Bach, Flandin, Friston, & Dolan, 2009, 2010) (see Supplement). Because high variability characterizes SCR from one individual to another, amplitude of SCR to CS+ and CS- was standardized using Z-transformations within each subject, separately for the 56 events of the conditioning phase and for the 28 events of the extinction phases. This allowed for statistical analysis comparing SCR to the CS+ vs. CS- within each group during conditioning and extinction. Means were then calculated for CS+ and CS-.

3.3.2.3 Subjective fear ratings and contingency awareness

For each event in the conditioning and extinction phases, participants were asked to rate the degree of fear they felt on a 5-point Likert scale while viewing the actress (Are you afraid?; 1= not at all, 5= extremely). Fear ratings were recorded with a right hand-held button response box developed to allow a graded range of responses (Current designs, Philadelphia).

During a post-experiment interview, participants were asked to rate their fear levels for the two actresses on the 5-point Likert scale one last time and were debriefed to ensure deontologically that participants did not leave the session with high stress levels. Moreover, they were asked about their contingency awareness of the CS – US relationship (i.e., if the blond- and/or brown-haired actress screamed). Contingency

awareness was granted if participants correctly identified which actress had been paired with the scream (CS+), and which one represented the safe signal (CS-).

3.3.3 Statistical analyses

Demographic, behavioral, and fMRI data analyses were performed using SPSS 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). All data met statistical assumptions, or were square root transformed to meet normality.

3.3.3.1 Imaging data

At the first level, six conditions were defined: CS+ unpaired and CS- during the habituation run; CS+ unpaired, CS+ paired, and CS- during conditioning; and CS+ unpaired and CS- during extinction. For each participant, a statistical image for the contrast of interest (CS+ unpaired *vs.* CS-) was obtained during conditioning and extinction separately. Because US were not separated by jittering ITI, only CS+ unpaired events were examined in order to avoid contrasts including changes in neural responding related to US contamination.

To assess the main effects of group, analysis of variance (ANOVA) was performed on contrast images for conditioning and extinction separately, as conditioning is expected to reflect fear learning processes, while extinction learning is expected to reflect inhibition processes of conditioned fear. Based on our a priori hypothesis, second-level general linear model (Friston et al., 1995) compared BOLD activation between groups in the amygdalas, vPFC (BA10, 11, and 47), dlPFC (BA9 and 46), and ACC (BA24, and 32), using small volume corrections. Masks were created using the Wake Forest University (WFU) PickAtlas software (<http://www.fmri.wfubmc.edu/download.htm>).

Although there were no significant group differences in terms of age, this variable was included as a covariate of no interest since the age range within participants was large (10-17 years old) and that maturation is known to impact neural fear circuit function. Analyses were corrected for multiple comparisons with Gaussian random field threshold set at $\alpha < 0.05$. For post hoc analysis, beta values within individual peak activation were extracted for all conditions of interest (i.e. CS+ unpaired and CS- during conditioning and extinction). Post hoc repeated-measures ANOVAs were then conducted in SPSS; where group (anxious, at-risk, and healthy comparisons) served as between-subjects factor, and CS-type (CS+ unpaired and CS-) served as within-subjects factors. Post hoc Tukey group comparison tests set at an alpha level of 0.05 were further performed on significant ANOVA findings. Finally, some suggest that anxiety related alterations in excitatory and inhibitory association learning could be underestimated by our contrast of interest (CS+ unpaired *vs.* CS-) (Lissek et al., 2005). Hence, group comparisons during extinction were performed both on the CS+ *vs.* CS- contrasts as well as on participants' mean activation to both CS+ unpaired and CS-, relative to the low-level baseline.

3.3.3.2 Autonomic and behavioral measures

Regarding SCR and subjective fear ratings, repeated-measures analysis of variance (ANOVAs) were conducted separately for conditioning and extinction phases. Group (anxious, at-risk, and healthy comparisons) served as between-subjects factor, and CS-type (CS+ and CS-) and time of cue presentation (early and late; for conditioning, early: 14 first cues, late: 14 last cues; for extinction, early: 7 first cues, late: 7 last cues) served as within-subjects factors. Post hoc comparisons performed on significant ANOVA findings were done using Tukey group comparisons. Significance was defined at an alpha level of 0.05.

3.4 Results

3.4.1 Sample Characteristics

A total of 81 youth met inclusion criteria and were invited to the scanning session. After removing participants who ended their participation before completing the study ($n = 5$; because of lack of interest, technical problems, and cerebral abnormalities), a total of 76 youth (32 healthy comparisons, 22 offspring at risk for anxiety, and 22 anxious youth) were included in the analyses. Clinical characteristics of groups are presented in Table 3.1. Correlations between scores obtained on youth and parental versions of the SCARED-R ($r = .50, p < .001$) and the CDI ($r = .38, p = .001$) were consistent with expected correlation for cross-informant agreement in child and adolescent behavioral and emotional problems assessment (Achenbach, McConaughy, & Howell, 1987). The youth's scores on self-reported questionnaires of current anxiety and depression symptoms were not correlated with age, sex, SES or IQ ($rs < .21, ps > .08$). Severity of anxiety symptoms and associated impairments in anxious youth remained stable throughout both visits ($r = .77, p < .001$; PARS). Finally, autonomic and behavioral aspects of the conditioning paradigm appear in the Supplement. Of most importance, the data reveal robust evidence of discriminative conditioning in all three groups (Figure 3.2). Between-group differences appear in the Supplement.

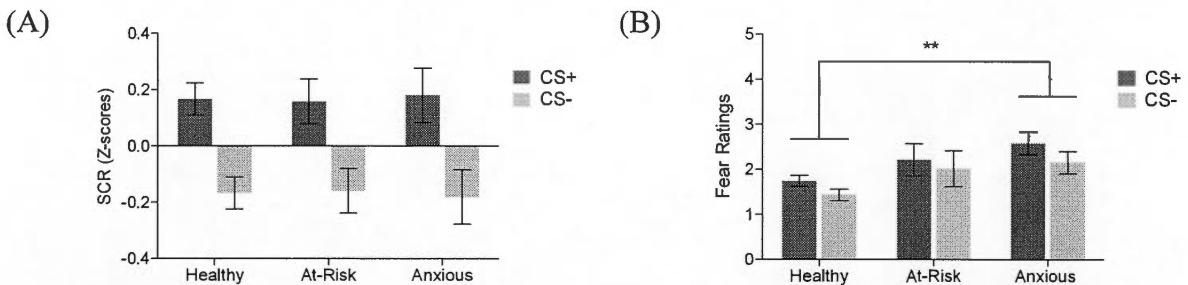


Figure 3.2 Successful acquisition of discriminative conditioning. (A) Mean skin conductance responses during conditioning for CS+ and CS- in groups. Main effect of CS-type showing discriminative fear responses (CS+ > CS-) in all participants; (B) Mean subjective fear rating during conditioning for CS+ and CS- in groups. Main effect of CS-type showing discriminative fear responses (CS+ > CS-) in all participants, and a main effect of group showing greater fear ratings to both CSs in anxious youth relative to healthy comparisons ($p = .004$). Error bars represent the standard error of the mean. ** $p < .01$.

3.4.2 Imaging Data

3.4.2.1 Conditioning

A main effect of group to the contrast CS+ unpaired *vs.* CS- was found in the left amygdala, dorsal portion of left anterior cingulate cortex (dACC), left ventrolateral PFC (vlPFC), and right dorsolateral PFC (dlPFC) during conditioning (see Table 3.2 and Figure 3.3). Post-hoc analyses suggested that some of these findings reflected similar differences between both the healthy and at-risk groups and the anxious group. Specifically, healthy and at-risk groups showed greater activation in both left dACC (BA24) and left vlPFC (BA47) relative to anxious youth ($p < .01$). This result was due to a pattern of deactivation (CS- > CS+ unpaired) in left dACC ($p = .001$) and left vlPFC ($p < .001$) in the anxious group. Other post hoc findings reflected a unique response in the at-risk group regarding the left amygdala and right dlPFC, differing

from both the healthy and anxious groups. Specifically, at-risk youth showed patterns of deactivation ($CS- > CS+$ unpaired) in the amygdala ($p = .007$) and dlPFC ($p = .03$). In comparison, healthy comparisons showed greater differential activation ($CS+ unpaired > CS-$) in both the left amygdala ($p = .04$) and right dlPFC ($p < .001$; BA9/46), whereas anxious youth manifested absence of differential activation in both structures ($p = .10$ and $p = .42$, respectively). Regarding the amygdala, differential activation in healthy comparisons interestingly occurred during its deactivation, and the pattern of deactivation in the at-risk group occurred in the context of its deactivation to the threat cue.

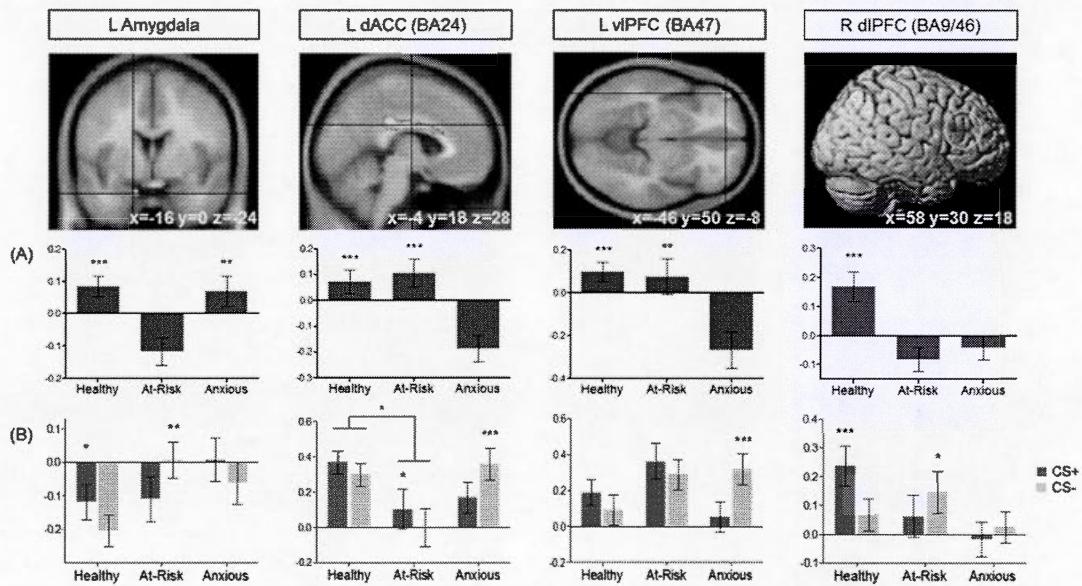


Figure 3.3 Statistical maps of significant functional activation in ROIs during fear conditioning on the contrast $CS+ unpaired$ vs. $CS-$. Images presented at an uncorrected $p = .005$ threshold. Bar graphs depicting mean percent signal change (A) to the contrast $CS+ unpaired$ vs. $CS-$ and (B) for $CS+$ unpaired and $CS-$ separately by group. Error bars represent the standard error of the mean. * $p < .05$, ** $p < .01$.

3.4.2.2 Extinction

BOLD activation to our contrast of interest (CS+ unpaired *vs.* CS-) did not show a main effect of group in regions of the fronto-amygdala fear circuit during extinction. Based on the suggestions of Lissek et al. (2005), we also examined the main effect of group in response to both CSs (average activation to CS+ unpaired and CS-, relative to the low-level baseline). A main effect of group was found in the left amygdala (see Table 3.2 and Figure 3.4). Post hoc analysis reflected similar differences between both the healthy and at-risk groups and the anxious group. Specifically, anxious youth showed greater activation to both CSs in the left amygdala relative to healthy comparisons ($p < .001$) and youth at risk for anxiety ($p = .002$). A trend effect of group was also observed in the right amygdala, with post hoc analysis showing greater activation in anxious youth relative to healthy comparisons ($p = .001$).

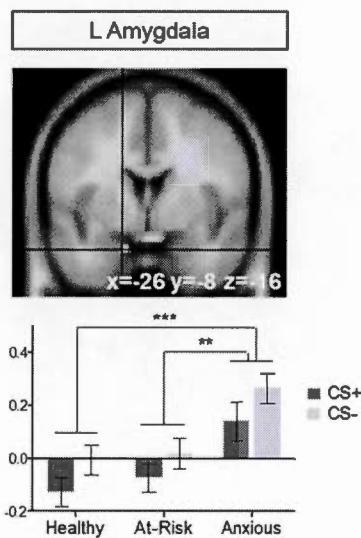


Figure 3.4 Statistical maps of significant functional activation in left amygdala during the extinction phase (average activation to both CS+ unpaired and CS-). Images presented at an uncorrected $p < .001$ threshold. Bar graphs showing greater mean percent signal change to both CSs in anxious youth relative to healthy comparison and at-risk groups ($p < .01$). Error bars represent the standard error of the mean. ** $p < .01$, *** $p < .001$.

Table 3.2

Peak Voxels during Conditioning (CS+ Unpaired vs. CS-) and Extinction (Mean BOLD Activation to CS+ Unpaired and CS-).

Region	Side	BA	Voxels	x ^a	y	z	F	p
Conditioning								
Amygdala	L		29	-16	0	-24	7.43	.03
dACC	L	24	31	-4	-10	28	9.24	.03
vIPFC	L	47	138	-46	50	-8	8.33	.04
dIPFC	R	9/46	94	58	30	18	9.05	.03
Extinction								
Amygdale	L		44	-28	-6	-18	7.53	.03
Amygdale	R		66	28	-8	-14	6.43	.06
				32	-2	-16	5.88	.09

Note. ^aCoordinates for peak of clusters; L: Left; R: Right; dACC: dorsal anterior cingulate cortex; vIPFC: ventrolateral prefrontal cortex; dIPFC: dorsolateral prefrontal cortex; p at $\alpha = .05$ corrected for multiple comparisons in each region.

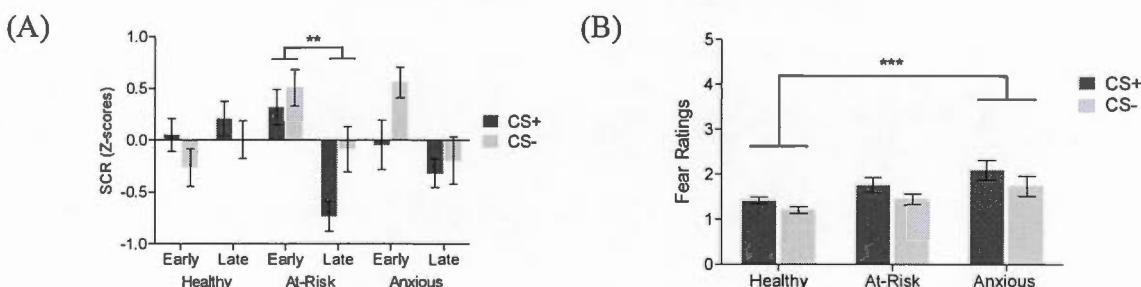


Figure 3.5 (A) Mean skin conductance responses during early and late extinction for CS+ and CS- in groups. Group x Time of cue presentation interaction showing significant decreasing in SCR over time in the at-risk group only; (B) Mean subjective fear rating during extinction for CS+ and CS- in groups. Main effect of group showing greater fear ratings to both CS+ and CS- in anxious youth relative to healthy comparisons, and a main effect of CS-type showing differential fear responses (CS+ > CS-) in all participants. Error bars represent the standard error of the mean. ** $p < .01$, *** $p < .001$.

3.5 Discussion

Three main findings emerged from this study. First, during fear conditioning, the anxious group similarly differed from both the healthy and at-risk groups in left dACC and left vIPFC. Second, the at-risk group manifested a unique response in the left amygdala and right dlPFC during fear conditioning, differing from both the healthy and anxious group. Third, during extinction, the anxious group differed from both the healthy and at-risk group in the amygdala. Whereas differences during conditioning manifested for the CS+ unpaired vs. CS- contrast, differences during extinction were for both stimulus types relative to a low-level baseline.

Similar recruitment of dACC and vIPFC was observed in healthy comparisons and offspring at risk for anxiety. A recent meta-analysis highlighted that co-involvement of the dACC and vIPFC during fear conditioning reflects a discriminative anticipation for threat cues (Fullana et al., 2016). Lower activation of dACC and vIPFC to the threat cue (CS- > CS+ unpaired) in anxious youth suggests a neural correlate of manifest anxiety. Our results hence support excessive fear expression to safety cues in anxiety disorders (Duits et al., 2015). Although not emphasized as key nodes in conditioning studies among anxious youth, considerable research also implicates both structures in cognitively-driven emotional regulation (Blackford & Pine, 2012; Blair et al., 2012; Frank et al., 2014). Consistently, prior studies in pediatric anxiety reported that recruitment of the vIPFC in response to threat allows to decrease the severity of anxiety symptoms and amygdala hyperactivity (Monk et al., 2006; Monk et al., 2008; Telzer et al., 2008). The present data suggest that the dACC and vIPFC could represent potential markers to pursue as treatment targets in youth.

The fear conditioning task also highlighted greater activation to the safety cue (CS- > CS+ unpaired) in the amygdala and dlPFC of offspring at risk for anxiety, differing

from both the healthy comparison and anxious groups. Comparatively, healthy comparisons showed proper differential activation in the amygdala and dlPFC (CS+ unpaired > CS-), and anxious youth showed similar activation to both stimulus type. First, discriminative activation in healthy comparisons' amygdala is consistent with prior imaging studies in youth (Haddad et al., 2015; Lau et al., 2011) and reflects efficient ability to inhibit fear responses to the safety cues (CS-) compared to anxious patients (Duits et al., 2015). Interestingly, as observed in healthy comparisons, differential activation observed in the amygdala of offspring at risk for anxiety occurred in the context of its deactivation to the threat cue (see Figure 3.3). Deactivation of the amygdala during threat processing was previously reported in healthy compared to anxious youth (McClure et al., 2007; Thomas et al., 2001). Combined with increased activation in PFC areas, decreased activation in the amygdala has been associated with downregulation states in individuals using an emotion regulation strategy (Frank et al., 2014). The current findings suggest that resilience in the face of familial risk for anxiety may reflect youths' ability to appropriately deactivate the amygdala in response to threat cues.

Unique engagement of the dlPFC in response to the safety cue (CS- > CS+ unpaired) during conditioning also appears to characterize a resilience marker to anxiety in offspring at familial risk. This is particularly relevant in the context where our participants have been asked to rate their internal fear state to each stimulus. Indeed, involvement of the dlPFC has been associated with the use of higher cognitive processes to regulate emotion (Ochsner & Gross, 2005), including cognitive re-evaluation of emotional stimuli. Consistent with findings in healthy comparisons, emotional regulation during fear conditioning elicited greater activation to the CS+ unpaired in the dlPFC of healthy adults (Delgado et al., 2008). In addition, Lau et al. (2011) reported that greater dlPFC activation to the safety cue (*vs.* CS+ unpaired) predicted less fear to the CS- in adolescents. Greater dlPFC activation to the CS- in

at-risk youth may reflect a more challenging but efficient regulation of emotional state in the safety condition. Regarding anxious youth, altered recruitment of the amygdala and dlPFC to the safety cue during conditioning has been suggested as an indicator of perturbed maturation of the neural substrates of fear in pediatric anxiety (Haddad et al., 2015). These findings support the involvement of the dlPFC in downregulation mechanisms and reinforce the hypothesis of altered or immature dlPFC functioning among anxious youth.

During extinction, impaired ability to inhibit amygdala hyperactivity was observed in anxious youth compared to healthy comparison and at-risk youth, as shown by greater activation to both stimulus type (average activation to CS+ unpaired and CS-, relative to low-baseline). Sustained amygdala activation during extinction is consistent with a neural correlate of anxiety (Barrett & Armony, 2009; Milad et al., 2009; Sehlmeyer et al., 2011). Moreover, absence of threat-safety discrimination in anxious youth's amygdala may reflect fear generalization (Lissek, 2012), suggested as one of the more robust conditioning markers of clinical anxiety.

Expected anxiety-related deficits in extinction learning on behavioral and autonomic fear indexes (Duits et al., 2015; McGuire, Orr, Essoe, et al., 2016) was supported, and SCR findings during extinction suggest a resilience marker for anxiety disorders (see Supplement). Indeed, the anxious youth showed greater fear ratings relative to healthy comparisons, whereas the at-risk group did not differ from either group (Figure 3.5B). Consistent with prior work in youth (Lau et al., 2008), this result occurred in the context of similar discriminative fear levels across groups. Regarding skin conductance responses (SCR), greater arousal to the safety cue (*vs.* CS+) was observed for both the at-risk and the anxious groups relative to healthy comparisons. Impaired extinction on SCR was previously reported in both anxious youth and offspring at risk for anxiety (Craske et al., 2008; Waters, Peters, Forrest, & Zimmer-Gembeck, 2014). However,

the at-risk group differed from both the healthy and anxious groups in their ability to decrease SCR from early to late conditioning (Figure 3.5A), suggesting successful but delayed fear extinction in offspring at risk for anxiety (Waters et al., 2014). This finding suggests a distinct autonomic resilience marker in offspring at risk for anxiety. Since successful extinction of autonomic fear responses was identified as predictors of outcomes from cognitive behavioral therapy in anxious children (Waters & Pine, 2016), orienting youth presenting risk markers for anxiety to a prevention program holds great potential.

Some limitations should be addressed. First, we acknowledge that assumptions on the neural fear circuit functioning were based mostly on previous work in adults; further imaging studies in pediatric population will be needed to better characterize downregulation mechanisms in youth. Second, as maturation is associated with greater recruitment of PFC regions during fear conditioning and threat processing (Blackford & Pine, 2012; Lau et al., 2011; Yurgelun-Todd & Killgore, 2006), age range within participants (10-17 years old) may have influenced data gathered in this study, despite statistical control for age in fMRI analysis. Third, absence of group difference on our contrast of interest (CS+ unpaired vs. CS-) during extinction may reflect an early extinction process during conditioning. Using a shorter conditioning phase may have partly countered this effect (e.g., see (Schiele et al., 2016)). In the same vein, further research will be needed to characterize the influence of online fear ratings on emotional regulation processes. Finally, future studies using functional connectivity, such as psychophysiological interaction (PPI;(McLaren, Ries, Xu, & Johnson, 2012)) or dynamic causal modelling (DCM; (Friston, Harrison, & Penny, 2003)), will be needed to determine the functional role of PFC regions over the amygdala or behavioral measures.

The current study investigated the neural fear circuit in relation to pediatric anxiety and the familial risk of developing an anxiety disorder using fear conditioning and extinction tasks. Findings during fear conditioning provides support for downregulation influence of PFC regions over the amygdala reactivity in healthy youth. Of clinical relevance, resilience markers for anxiety disorders were highlighted in the amygdala and dlPFC during fear conditioning. Moreover, successful extinction of fear responses on neural, autonomic, and behavioral fear indexes appears to differentiate offspring at risk for anxiety from affected youth. Nevertheless, this work should draw attention to compromised downregulation mechanisms observed in this high risk pediatric population. Our data further suggest that increasing involvement of dACC, vIPFC, and dlPFC in response to threat, as well as lowering persistence of amygdala activation, could represent potential targets for future clinical research in pediatric anxiety.

3.6 References

- Achim, A. (2012). Detecting outliers in multivariate data while controlling false alarm rate. *Tutor quant methods psychol*, 8(2), 108-121.
- Achenbach, T. M., McConaughy, S. H., & Howell, C. T. (1987). Child/adolescent behavioral and emotional problems: implications of cross-informant correlations for situational specificity. *Psychol Bull*, 101(2), 213-232.
- Bach, D. R., Flandin, G., Friston, K. J., & Dolan, R. J. (2009). Time-series analysis for rapid event-related skin conductance responses. *J Neurosci Methods*, 184(2), 224-234.
- Bach, D. R., Flandin, G., Friston, K. J., & Dolan, R. J. (2010). Modelling event-related skin conductance responses. *Int J Psychophysiol*, 75(3), 349-356.
- Barrett, J., & Armony, J. L. (2009). Influence of trait anxiety on brain activity during the acquisition and extinction of aversive conditioning. *Psychol Med*, 39(2), 255-265.

- Bergeron, J., Landry, M., & Bélanger, D. (1976). The development and validation of a french form of the state-trait anxiety inventory. In C. D. Spielberger & R. Diaz-Guerrero (Eds.), *Cross-Cultural Anxiety*. New-York: Halsted Press/Wiley.
- Blackford, J. U., & Pine, D. S. (2012). Neural substrates of childhood anxiety disorders: a review of neuroimaging findings. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 21(3), 501-525.
- Blair, K. S., Geraci, M., Smith, B. W., Hollon, N., DeVido, J., Otero, M., . . . Pine, D. S. (2012). Reduced dorsal anterior cingulate cortical activity during emotional regulation and top-down attentional control in generalized social phobia, generalized anxiety disorder, and comorbid generalized social phobia/generalized anxiety disorder. *Biol Psychiatry*, 72(6), 476-482.
- Blakemore, S. J., Burnett, S., & Dahl, R. E. (2010). The role of puberty in the developing adolescent brain. *Hum Brain Mapp*, 31(6), 926-933.
- Britton, J. C., Grillon, C., Lissek, S., Norcross, M. A., Szuhany, K. L., Chen, G., . . . Pine, D. S. (2013). Response to learned threat: An fMRI study in adolescent and adult anxiety. *Am J Psychiatry*, 170(10), 1195-1204.
- Chauret, M., La Buissonnière-Ariza, V., Lamoureux Tremblay, V., Suffren, S., Servonnet, A., Pine, D. S., & Maheu, F. S. (2014). The conditioning and extinction of fear in youths: What's sex got to do with it? *Biol Psychol*, 100, 97-105.
- Connell, A. M., & Goodman, S. H. (2002). The association between psychopathology in fathers versus mothers and children's internalizing and externalizing behavior problems: A meta-analysis. *Psychol Bull*, 128(5), 746-773.
- Craske, M. G., Waters, A. M., Bergman, R., Naliboff, B., Lipp, O. V., Negoro, H., & Ornitz, E. M. (2008). Is aversive learning a marker of risk for anxiety disorders in children? *Behav Res Ther*, 46(8), 954-967.
- Delgado, M. R., Nearing, K. I., LeDoux, J. E., & Phelps, E. A. (2008). Neural circuitry underlying the regulation of conditioned fear and its relation to extinction. *Neuron*, 59(5), 829-838.
- Delgado, M. R., Olsson, A., & Phelps, E. A. (2006). Extending animal models of fear conditioning to humans. *Biol Psychol*, 73(1), 39-48.
- Den, M. L., Graham, B. M., Newall, C., & Richardson, R. (2015). Teens that fear screams: A comparison of fear conditioning, extinction, and reinstatement in adolescents and adults. *Dev Psychobiol*, 57(7), 818-832.

- Duits, P., Cath, D. C., Lissek, S., Hox, J. J., Hamm, A. O., Engelhard, I. M., . . . Baas, J. M. P. (2015). Updated meta-analysis of classical fear conditioning in the anxiety disorders. *Depress Anxiety*, 32(4), 239-253.
- Duke, P. M., Litt, I. F., & Gross, R. T. (1980). Adolescents' self-assessment of sexual maturation. *Pediatrics*, 66(6), 918-920.
- First, M. B., Spitzer, R. L., Gibbon, M., & Williams, J. B. W. (2002). *Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders, Research Version, Patient Edition (SCID-I/P)*. New York: Biometrics Research, New York State Psychiatric Institute.
- Forbes, E. E., Phillips, M. L., Silk, J. S., Ryan, N. D., & Dahl, R. E. (2011). Neural systems of threat processing in adolescents: role of pubertal maturation and relation to measures of negative affect. *Dev Neuropsychol*, 36(4), 429-452.
- Frank, D. W., Dewitt, M., Hudgens-Haney, M., Schaeffer, D. J., Ball, B. H., Schwarz, N. F., . . . Sabatinelli, D. (2014). Emotion regulation: Quantitative meta-analysis of functional activation and deactivation. *Neurosci Biobehav Rev*, 45, 202-211.
- Friston, K. J., Harrison, L., & Penny, W. (2003). Dynamic causal modelling. *Neuroimage*, 19(4), 1273-1302.
- Friston, K. J., Holmes, A. P., Worsley, K. J., Poline, J. P., Frith, C. D., & Frackowiak, R. S. J. (1995). Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach. *Hum Brain Mapp*, 2(4), 189-210.
- Fullana, M. A., Harrison, B. J., Soriano-Mas, C., Vervliet, B., Cardoner, N., Avila-Parcet, A., & Radua, J. (2016). Neural signatures of human fear conditioning: an updated and extended meta-analysis of fMRI studies. *Mol Psychiatry*, 21(4), 500-508.
- Gauthier, J., & Bouchard, S. (1993). Adaptation canadienne-française de la forme révisée du State-Trait Anxiety Inventory de Spielberger. [A French-Canadian adaptation of the revised version of Spielberger's State-Trait Anxiety Inventory]. *Can J Behav Sci*, 25(4), 559-578.
- Ginsburg, G. S., Keeton, C. P., Drazdowski, T. K., & Riddle, M. A. (2011). The utility of clinicians ratings of anxiety using the pediatric anxiety rating scale (PARS). *Child & Youth Care Forum*, 40(2), 93-105.

- Glenn, C. R., Klein, D. N., Lissek, S., Britton, J. C., Pine, D. S., & Hajcak, G. (2012). The development of fear learning and generalization in 8-13 year-olds. *Dev Psychobiol*, 54(7), 675-684.
- Haddad, A. D. M., Bilderbeck, A., James, A. C., & Lau, J. Y. F. (2015). Fear responses to safety cues in anxious adolescents: Preliminary evidence for atypical age-associated trajectories of functional neural circuits. *J Psychiatr Res*, 68, 301-308.
- Hirshfeld-Becker, D. R., Micco, J. A., Simoes, N. A., & Henin, A. (2008). High risk studies and developmental antecedents of anxiety disorders. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 148C(2), 99-117.
- Hollingshead, A. B., & Redlich, F. C. (1958). *Social class and mental illness: Community study*. Hoboken, NJ, US: John Wiley & Sons Inc.
- Kaufman, J., Birmaher, B., Brent, D., Rao, U. M. A., Flynn, C., Moreci, P., . . . Ryan, N. (1997). Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children-present and lifetime version (K-SADS-PL): Initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 36(7), 980-988.
- Kovacs, M. (1985). The Children's Depression Inventory (CDI). *Psychopharmacol Bull*, 21(4), 995-998.
- Lau, J. Y., Britton, J. C., Nelson, E. E., Angold, A., Ernst, M., Goldwin, M., . . . Pine, D. S. (2011). Distinct neural signatures of threat learning in adolescents and adults. *Proc Natl Acad Sci USA*, 108(11), 4500-4505.
- Lau, J. Y., Lissek, S., Nelson, E. E., Lee, Y., Roberson-Nay, R., Poeth, K., . . . Pine, D. S. (2008). Fear conditioning in adolescents with anxiety disorders: results from a novel experimental paradigm. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 47(1), 94-102.
- Lau, J. Y., & Waters, A. M. (2016). Annual Research Review: An expanded account of information-processing mechanisms in risk for child and adolescent anxiety and depression. *J Child Psychol Psychiatry*, 387-407.
- Lissek, S. (2012). Toward an account of clinical anxiety predicated on basic, neurally mapped mechanisms of pavlovian fear-learning: the case for conditioned overgeneralization. *Depress Anxiety*, 29(4), 257-263.
- Lissek, S., Powers, A. S., McClure, E. B., Phelps, E. A., Woldehawariat, G., Grillon, C., & Pine, D. S. (2005). Classical fear conditioning in the anxiety disorders: a meta-analysis. *Behav Res Ther*, 43(11), 1391-1424.

- Mackintosh, N. J. (1974). *The psychology of animal learning*. London: Academic Press.
- Martin, A., & Gosselin, P. (2012). Propriétés psychométriques de l'adaptation francophone d'une mesure de symptômes des troubles anxieux auprès d'enfants et d'adolescents (SCARED-R). *Can J Behav Sci*, 44(1), 70-76.
- McClure, E. B., Monk, C. S., Nelson, E. E., Parrish, J. M., Adler, A., Blair, R. J., . . . Pine, D. S. (2007). Abnormal attention modulation of fear circuit function in pediatric generalized anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 64(1), 97-106.
- McGuire, J. F., Orr, S. P., Essoe, J. K. Y., McCracken, J. T., Storch, E. A., & Piacentini, J. (2016). Extinction learning in childhood anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder and post-traumatic stress disorder: implications for treatment. *Expert Rev Neurother*, 16(10), 1155-1174.
- McGuire, J. F., Orr, S. P., Wu, M. S., Lewin, A. B., Small, B. J., Phares, V., . . . Storch, E. A. (2016). Fear conditioning and extinction in youth with obsessive-compulsive disorder. *Depress Anxiety*, 33(3), 229-237.
- McLaren, D. G., Ries, M. L., Xu, G., & Johnson, S. C. (2012). A generalized form of context-dependent psychophysiological interactions (gPPI): A comparison to standard approaches. *Neuroimage*, 61(4), 1277-1286.
- Micco, J. A., Henin, A., Mick, E., Kim, S., Hopkins, C. A., Biederman, J., & Hirshfeld-Becker, D. R. (2009). Anxiety and depressive disorders in offspring at high risk for anxiety: a meta-analysis. *J Anxiety Disord*, 23(8), 1158-1164.
- Milad, M. R., Pitman, R. K., Ellis, C. B., Gold, A. L., Shin, L. M., Lasko, N. B., . . . Rauch, S. L. (2009). Neurobiological Basis of Failure to Recall Extinction Memory in Posttraumatic Stress Disorder. *Biol Psychiatry*, 66(12), 1075-1082.
- Milad, M. R., & Quirk, G. J. (2012). Fear extinction as a model for translational neuroscience: ten years of progress. *Annu Rev Psychol*, 63, 129-151.
- Miller, D. C., & Salkind, N. J. (2002). *Handbook of research design and social measurement* (6th ed.). Thousand Oaks: Sage.
- Monk, C. S., Nelson, E. E., McClure, E. B., Mogg, K., Bradley, B. P., Leibenluft, E., . . . Pine, D. S. (2006). Ventrolateral prefrontal cortex activation and attentional bias in response to angry faces in adolescents with generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry*, 163(6), 1091-1097.

- Monk, C. S., Telzer, E. H., Mogg, K., Bradley, B. P., Mai, X., Louro, H. M., . . . Pine, D. S. (2008). Amygdala and ventrolateral prefrontal cortex activation to masked angry faces in children and adolescents with generalized anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 65(5), 568-576.
- Morris, N. M., & Udry, J. R. (1980). Validation of a self-administered instrument to assess stage of adolescent development. *J Youth Adolesc*, 9(3), 271-280.
- Neinstein, L. S. (1982). Adolescent self-assessment of sexual maturation: reassessment and evaluation in a mixed ethnic urban population. *Clin Pediatr (Phila)*, 21(8), 482-484.
- Ochsner, K. N., & Gross, J. J. (2005). The cognitive control of emotion. *Trends Cogn Sci*, 9(5), 242-249.
- Phelps, E. A. (2006). Emotion and cognition: insights from studies of the human amygdala. *Annu Rev Psychol*, 57, 27-53.
- Pine, D. S., Helfinstein, S. M., Bar-Haim, Y., Nelson, E., & Fox, N. A. (2009). Challenges in developing novel treatments for childhood disorders: lessons from research on anxiety. *Neuropsychopharmacology*, 34(1), 213-228.
- Saint-Laurent, L. (1990). Étude psychométrique de l'Inventaire de dépression pour enfants de Kovacs auprès d'un échantillon francophone. *Can J Behav Sci*, 22(4), 377-384.
- Schiele, M. A., Reinhard, J., Reif, A., Domschke, K., Romanos, M., Deckert, J., & Pauli, P. (2016). Developmental aspects of fear: Comparing the acquisition and generalization of conditioned fear in children and adults. *Dev Psychobiol*, 58(4), 471-481.
- Schmitz, A., Merikangas, K., Swendsen, H., Cui, L., Heaton, L., & Grillon, C. (2011). Measuring anxious responses to predictable and unpredictable threat in children and adolescents. *J Exp Child Psychol*, 110(2), 159-170.
- Sehlmeyer, C., Dannlowski, U., Schoning, S., Kugel, H., Pyka, M., Pfleiderer, B., . . . Konrad, C. (2011). Neural correlates of trait anxiety in fear extinction. *Psychol Med*, 41(4), 789-798.
- Shechner, T., Hong, M., Britton, J. C., Pine, D. S., & Fox, N. A. (2014). Fear conditioning and extinction across development: evidence from human studies and animal models. *Biol Psychol*, 100, 1-12.

- Spielberger, C. D., Edwards, C. D., Lushene, R. E., Montuori, J., & Platzek, D. (1973). *State-Trait Anxiety Inventory for Children: Preliminary manual*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press.
- Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L., Lushene, R., Vagg, P. R., & Jacobs, G. A. (1983). *Manual for the State-trait anxiety inventory* Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press.
- Tanner, J. M., & Whitehouse, R. H. (1976). Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. *Arch Dis Child*, 51(3), 170-179.
- Telzer, E. H., Mogg, K., Bradley, B. P., Mai, X., Ernst, M., Pine, D. S., & Monk, C. S. (2008). Relationship between trait anxiety, prefrontal cortex, and attention bias to angry faces in children and adolescents. *Biol Psychol*, 79(2), 216-222.
- The Research Units On Pediatric Psychopharmacology Anxiety Study, G. (2002). The pediatric anxiety rating scale (PARS): Development and psychometric properties. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 41(9), 1061-1069.
- Thomas, K. M., Drevets, W. C., Dahl, R. E., Ryan, N. D., Birmaher, B., Eccard, C. H., . . . Casey, B. J. (2001). Amygdala response to fearful faces in anxious and depressed children. *Arch Gen Psychiatry*, 58(11), 1057-1063.
- Waters, A. M., Peters, R. M., Forrest, K. E., & Zimmer-Gembeck, M. (2014). Fear acquisition and extinction in offspring of mothers with anxiety and depressive disorders. *Dev Cogn Neurosci*, 7, 30-42.
- Waters, A. M., & Pine, D. S. (2016). Evaluating differences in Pavlovian fear acquisition and extinction as predictors of outcome from cognitive behavioural therapy for anxious children. *J Child Psychol Psychiatry*, 57(7), 869-876.
- Wechsler, D. (2003). *WISC-IV technical and interpretive manual*. San Antonio, TX: Psychological Corporation.
- Yurgelun-Todd, D. A., & Killgore, W. D. (2006). Fear-related activity in the prefrontal cortex increases with age during adolescence: a preliminary fMRI study. *Neurosci Lett*, 406(3), 194-199.

3.7 Supplemental Material

3.7.1 Supplementary Method

3.7.1.1 Participants

Socioeconomic status (SES) based on parental occupational and educational factors was assessed using the Hollingshead Two-Factor Index Scale (Hollingshead & Redlich, 1958; Miller & Salkind, 2002). The abbreviated IQ was assessed using the Vocabulary, Similarities, Block Design, and Matrix Reasoning subtests of the Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-IV; (Wechsler, 2003)).

3.7.1.2 Experimental Design

Overall, 96 stimuli were presented. Events were presented for the duration of 6 seconds with subjective fear rating occurring from 3 to 6 seconds. The habituation run comprised two event types: CS+ unpaired (n=6) and CS- (n=6). The conditioning phase comprised three event types: CS+ paired (n=14), CS+ unpaired (n=14) and CS- (n=28), and the extinction phase comprised two event types: CS+ unpaired (n=14) and CS- (n=14). For the CS+ paired events, the US was presented after the fear rating for a duration of 1.1-sec. Inter-stimulus intervals were of 3, 4, 5, 6, 8, 10, or 12 seconds.

fMRI acquisition and preprocessing. Before the fMRI session, participants underwent a training session in an MRI simulator to assure their comfort in the environment and to practice manipulating the button box for ratings. Participants were told they would see two different images and hear sounds, but no details were given on the images or sounds. The pictures and sound presented were different from the

experimental tasks to prevent habituation to the CS+, CS- and US. Also, all female participants provided a urine sample to confirm non-pregnancy.

The 12-channel head coil was equipped with a mirror for presentation of the visual stimuli on a back projection screen and head movement was restricted by placing a comfortable foam padding around the head. The US female scream was presented through MR-compatible headphones. For functional imaging, a total of 495 volumes were registered using a single shot gradient echo T2* weighting with 32 contiguous ascending 3.3 mm axial slices, parallel to the AC-PC plane, covering the whole brain (TR=2300 ms, TE=30 ms, flip angle=90°, voxel size: 3.8 x 3.8 x 3.3 mm, matrix size: 64 x 64 mm and field of view [FOV]: 24 cm). For anatomical reference, a MPRAGE sequence was performed to acquire high-resolution T1-weighted anatomical images (TR=2300 ms, TE=2.98 ms, TI: 900 ms, flip angle=9°, matrix size=256 x 256 mm, voxel size=1×1×1 mm³, FOV=256 mm, 176 slices). Estimated rotation and translation movements were less than 5 degrees or 3 mm for all subjects.

Preprocessing procedures performed on raw functional images included realignment (4th degree b-spline interpolation) to correct head movement, slice timing correction to the first volume, co-registration to their respective high-resolution structural images, segmentation, normalization to the standard space of the Montreal Neurological Institute brain (MNI brain), and spatial smoothing using a 8-mm FWHM isotropic Gaussian kernel.

Skin conductance responses. SCR were recorded using AcqKnowledge software (version 4.2) while being amplified, digitized, and recorded at 1000 Hz using a computerized data acquisition system (MP150-BIOPAC System). First, a smoothing of 500ms was made using AcqKnowledge to eliminate high frequency noise. Then, SCR were analyzed with the freely available software SCRalyze 2.1.8

(scralyze.sourceforge.net), which employs a general linear convolution model for rapid event-related evoked SCR [48, 49]. Events of interest included in the GLM were the 3-sec-windows following cue onset of all CS+ unpaired and CS- during conditioning and extinction phases. For a proper baseline, modeled events of no interest included the last 3-sec-segment of each stimulus presentation to eliminate SCR triggered by the motor responses associated with subjective ratings, the 1.1-sec of US presentation to eliminate the startle responses, and the 3-sec-windows following each event to control SCR triggered by the anticipation of a possible US. Data obtained from the canonical SCR function, with time and dispersion derivatives, were band pass filtered using a 1st order Butterworth filter and cut-off frequencies of 0.0159 and 5 Hz, and down sampled to 10 Hz.

3.7.1.3 Statistical analyses.

Imaging data. The six movement parameters of the rigid body transformation, obtained from the realignment procedure, were included as regressors of no interest, and a high-pass filter of 128 s was used to remove low-frequency noise. For each participant, a statistical image for the contrast of interest (CS+ unpaired vs. CS-) was obtained during conditioning and extinction separately. Time of cue presentation was not included as a within-subjects factor in fMRI analysis as the number of trials per condition was too small to provide a stable hemodynamic response (Huettel & McCarthy, 2001).

3.7.2 Supplementary Results

3.7.2.1 Skin Conductance Responses

Eleven participants were excluded from the skin conductance responses (SCR) analyses because they showed no SCR or because of low data quality (e.g. noise), and five participants presented multivariate outlier data to both the CS+ and CS- during conditioning and extinction (i.e., unusual patterns of responses – i.e., much higher scores – compared to the mean CS+ and CS- scores of their respective groups; as per Achim 2012). Hence, analyses were carried out on 25 healthy comparisons, 17 at-risk youth, and 17 anxious youth. Two (group) x 2 (CS-type) x 2 (time of cue presentation) repeated-measures ANOVAs were performed separately for conditioning and extinction phases.

During conditioning, a main effect of CS-type ($F_{1,57} = 14.02, p < .001; \eta^2 = .20$; Figure 3.2A) was found, with greater SCR triggered by the CS+ vs. CS- ($p < .001$). Moreover, we observed a main effect of time of cue presentation ($F_{1,57} = 13.89, p < .001; \eta^2 = .20$), with a significant increase in SCR from early to late conditioning ($p < .001$). No other two- or three-way interactions were found ($F_{s2,57} < 3.88; ps > .05$).

During extinction, a two-way Group x CS-type interaction ($F_{2,57} = 5.51, p = .006; \eta^2 = .16$) was found. Post hoc analyses revealed greater SCR triggered by the CS- relative to the CS+ in at-risk ($p = .03$) and anxious youth ($p = .03$; Figure 3.5A), whereas healthy comparisons displayed similar SCR to CS+ and CS- ($p = .09$). Moreover, a main effect of time of cue presentation ($F_{1,57} = 6.41, p < .01; \eta^2 = .10$) was subsumed by a Group x Time of cue presentation interaction ($F_{1,70} = 4.57, p = .04; \eta^2 = .06$). Post hoc analyses showed that, relative to healthy comparisons, at-risk and anxious youth showed greater SCR to both CSs during early extinction, and lower greater SCR to both CSs during

late extinction ($ps < .05$; Figure 3.5A). However, whereas at-risk youth showed significant decrease in their SCR from early to late extinction ($p = .004$), anxious youth failed to significantly decreased their SCR over the extinction phase ($p = .06$). No other main effect nor two- or three-way interaction was observed ($Fs < 2$; $ps > .16$).

3.7.2.2 Subjective Fear Ratings

Four participants were rejected from the subjective fear ratings analysis because they did not select their ratings in $\geq 20\%$ of cue presentations; hence, analyses were performed on 31 healthy comparisons, 20 at-risk youth, and 21 anxious youth. Two (group) \times 2 (CS-type) \times 2 (time of cue presentation) repeated-measures ANOVAs were performed separately for conditioning and extinction phases.

During conditioning, results showed a main effect of group ($F_{2,70} = 4.45, p = .02; \eta^2 = .11$), with greater fear ratings to both CS+ and CS- in anxious youth relative to healthy comparisons ($p = .004$; Figure 3.2B). The at-risk group did not differ from either group. Moreover, a main effect of CS-type ($F_{1,70} = 31.94, p < .001; \eta^2 = .31$) was observed, with CS+ evaluated as more threatening compared to the CS- ($p < .001$), as well as a main effect of time of cue presentation ($F_{1,70} = 30.37, p < .001; \eta^2 = .30$), with greater fear ratings observed during early relative to late conditioning ($p < .001$). No two- or three-way interaction was observed (all $Fs < 3.1$; $ps > .08$).

During extinction, results showed a main effect of group ($F_{2,70} = 3.78, p = .03; \eta^2 = .10$), with greater fear ratings to both CS+ and CS- in anxious youth relative to healthy comparisons ($p = .007$; Figure 3.5B). The at-risk group did not differ from either group. Moreover, we observed a main effect of CS-type ($F_{1,70} = 19.64, p < .001; \eta^2 = .22$), which was subsumed by a CS-type \times Time of cue presentation interaction ($F_{1,70} = 4.57,$

$p = .04; \eta^2 = .06$). Post hoc analyses showed greater fear ratings to CS+ vs. CS– during both early and late extinction ($ps < .001$), with no difference in differential fear ratings between the two time of cue presentation. No other main effect, two- or three-way interaction was observed ($Fs < 2; ps > .16$).

3.7.2.3 Post-Experiment Questionnaire

Over 95% of participants showed contingency awareness of the CS – US relationship. The chi-squared analysis of participants showing correct vs. incorrect contingency awareness did not differ between groups ($\chi^2 = 5.12, p = .08$). Moreover, excluding data from the 3 unaware participants did not affect the pattern of results for fMRI, SCR, and fear ratings during conditioning. Ratings obtained on the post-experiment questionnaire led to similar conclusions as those observed with ratings collected during the conditioning task. Results showed a main effect of group ($F_{2,72} = 5.04, p = .009; \eta^2 = .12$), with greater fear ratings to both CSs in anxious youth relative to healthy comparisons ($p = .004$) and no difference between the at-risk group and either group. Moreover, a main effect of CS-type ($F_{1,72} = 55.03, p < .001; \eta^2 = .43$) was found, with greater fear levels manifested to the CS+ vs. CS– in all participants.

3.7.3 Supplementary Tables and Figures

Table 3.3

Means and Standard Deviations of Skin Conductance Responses (SCR) and Fear Ratings to the CS+ and CS- during Conditioning, Extinction, and Post-Experiment Questionnaire.

Measures	Healthy (<i>n</i> = 32)		At-risk (<i>n</i> = 22)		Anxious (<i>n</i> = 30)		
	<i>M</i>	(<i>SD</i>)	<i>M</i>	(<i>SD</i>)	<i>M</i>	(<i>SD</i>)	
<i>Conditioning</i>							
<i>Ratings</i>							
CS+	Total	1.74	(0.68)	2.00	(0.89)	2.58	(1.15)
	Early	1.84	(0.76)	2.08	(0.92)	2.65	(1.24)
	Late	1.64	(0.65)	1.93	(0.90)	2.51	(1.17)
CS-	Total	1.43	(0.73)	1.73	(0.92)	2.15	(1.13)
	Early	1.50	(0.79)	1.86	(1.01)	2.36	(1.20)
	Late	1.37	(0.70)	1.61	(0.86)	1.94	(1.16)
<i>SCR</i>							
CS+	Total	0.17	(0.29)	0.16	(0.34)	0.18	(0.40)
	Early	0.01	(0.75)	-0.21	(0.95)	0.16	(0.81)
	Late	0.32	(0.86)	0.52	(0.49)	0.21	(0.85)
CS-	Total	-0.17	(0.29)	-0.16	(0.34)	-0.18	(0.40)
	Early	-0.49	(0.78)	-0.65	(0.71)	-0.59	(0.83)
	Late	0.15	(0.91)	0.33	(0.79)	0.23	(0.79)
<i>Extinction</i>							
<i>Ratings</i>							
CS+	Total	1.42	(0.46)	1.76	(0.78)	2.09	(1.01)
	Early	1.49	(0.50)	1.80	(0.79)	2.18	(1.14)
	Late	1.34	(0.48)	1.72	(0.81)	2.00	(0.97)
CS-	Total	1.21	(0.43)	1.44	(0.57)	1.74	(1.01)
	Early	1.22	(0.48)	1.40	(0.49)	1.77	(1.10)
	Late	1.21	(0.43)	1.44	(0.57)	1.74	(1.01)
<i>SCR (Z-scores)</i>							
CS+	Total	0.13	(0.37)	-0.21	(0.30)	-0.18	(0.44)
	Early	0.05	(0.80)	0.32	(0.72)	-0.04	(1.02)

	Late	0.21	(0.84)	-0.73	(0.60)	-0.32	(0.58)
CS-	Total	-0.13	(0.37)	0.21	(0.30)	0.18	(0.44)
	Early	-0.26	(0.91)	0.50	(0.73)	0.56	(0.62)
	Late	0.00	(0.91)	-0.09	(0.91)	-0.20	(0.97)
Post-experiment questionnaire							
<i>Ratings</i>							
CS+		1.92	(0.78)	2.48	(1.07)	2.64	(1.09)
CS-		1.22	(0.41)	1.40	(0.77)	1.83	(0.86)
<i>Contingency Awareness (%)</i>		100		100		91	

CHAPITRE IV

DISCUSSION GÉNÉRALE

Le principal objectif de cette thèse visait à mieux comprendre les corrélats comportementaux et neuronaux associés au traitement et à la régulation de la peur chez la population adolescente en bonne santé mentale, à risque parental de développer un trouble d'anxiété et présentant un trouble d'anxiété.

Pour se faire, l'influence du développement, en fonction de l'âge et du sexe des participants, sur les patrons de réponses subjective, physiologique et neuronale de jeunes en bonne santé mentale âgés de 10 à 17 ans a été examinée dans un premier temps. Dans un deuxième temps, l'influence des troubles anxieux et de la présence d'un risque parental aux troubles anxieux, soit la présence d'un trouble d'anxiété présent ou passé chez un parent, a été examinée sur les réponses subjective, physiologique et neuronale de peur en comparaison à des jeunes en bonne santé mentale, toujours auprès d'une population d'adolescents âgés de 10 à 17 ans.

Ces deux études ont utilisé des tâches de conditionnement différentiel et d'extinction de la peur validées auprès de populations pédiatriques, soit le paradigme *Screaming lady*. Les résultats qui découlent de la première étude nous informent sur les processus développementaux des mécanismes de régulation émotionnelle chez les sujets sains, et sur l'influence de facteurs inhérents au paradigme sur les réponses conditionnées de peur entre les sexes. Les résultats de la deuxième étude suggèrent la présence de

marqueurs de risque et de résilience aux troubles anxieux chez les jeunes. Diverses conclusions peuvent être tirées de ces deux études.

4.1 Influence du développement et du sexe des participants sur le circuit neuronal de la peur chez les jeunes en bonne santé mentale.

Tel que mentionné, le premier objectif de cette thèse visait à caractériser l'influence du développement, en fonction de l'âge et du sexe des participants, sur les patrons de réponse de jeunes en bonne santé mentale. Par ailleurs, l'objectif était d'acquérir une meilleure connaissance quant à la contribution de ces facteurs dans les processus d'acquisition et d'extinction de la peur chez les jeunes afin de mieux interpréter les données obtenues dans l'étude 2 chez les jeunes anxieux ou présentant un facteur de risque parental à l'anxiété.

Tableau 4.1

Résumé des principaux résultats de groupe de l'étude 1.

Variables dépendantes	d	p	Post hoc
Conditionnement			
Évaluation subjective			
Aucun			
RED			
Aucun			
IRMf (SC+ > SC-)			
Sexe			
CPF ventral (G)	3.39	0.02	Gars (SC+ > SC-) > Filles (SC+ < SC-)
CPF ventral (D)	3.41	0.02	Gars (SC+ > SC-) > Filles (SC+ < SC-)
CPF dorso-latéral (G)	3.75	0.03	Gars (SC+ > SC-) > Filles (SC+ = SC-)
CPF ventro-latéral (G)	4.01	0.03	Filles (SC+ > SC-) > Gars (SC+ = SC-)

Âge x Sexe			
CPF ventral (D)	3.79	0.04	Augmentation de l'amplitude de la réponse différentielle (SC+ > SC-) avec l'âge chez les filles
Extinction			
Évaluation subjective			
Aucun			
RED			
Sexe x SC	4.42	0.04	Filles : SC+ > SC-
Âge x SC	16.96	0.00	Diminution dans l'amplitude de la réponse différentielle (SC+ > SC-) avec l'âge
IRMf (SC+ > SC-)			
Âge			
Amygdale (G)	2.4	0.09	Diminution dans l'amplitude de la réponse différentielle (SC+ > SC-) avec l'âge
CPF ventro-latéral (G)	3.95	0.02	Diminution dans l'amplitude de la réponse différentielle (SC+ > SC-) avec l'âge
Sexe			
CPF dorso-latéral (G)	3.75	0.02	Gars (SC+ = SC-) > Filles (SC+ < SC-)
Âge x Sexe			
CPF ventral (G)	3.96	0.02	Diminution dans l'amplitude de la réponse différentielle (SC+ > SC-) avec l'âge chez les gars

Notes. RED: réponses électrodermiques, IRMf: imagerie par résonance magnétique fonctionnelle, CCA : cortex cingulaire antérieur, CPF : cortex préfrontal, SC : type de stimulus conditionné, SC+ : stimulus conditionné à la peur, SC- : stimulus sécuritaire, G : gauche, D : droit.

La phase de conditionnement de la peur a principalement relevé des différences entre les sexes au sein du CPF (Figure 2.2). Spécifiquement, des niveaux d'activation plus importants ont été observés chez les garçons en comparaison aux filles, soit dans les portions ventrale bilatérale et dorso-latérale gauche pour le contraste d'intérêt (SC+ en comparaison au SC-) et dans la portion ventro-latérale pour l'ensemble des SCs. De plus, les filles ont manifesté une augmentation des niveaux d'activation en fonction de l'âge dans le CPF ventral droit lors du conditionnement, alors que les garçons ont montré des niveaux d'activation stable avec l'âge. Contrairement à nos hypothèses initiales, la phase de conditionnement a relevé des patrons d'activation similaires dans

l’amygdale en fonction de l’âge et du sexe. Tel qu’attendu sur le plan comportemental lors de la phase de conditionnement, l’ensemble des participants ont rapporté des réponses différentielles de peur sur les mesures subjective et physiologique de peur (Figure 2.4).

Pour sa part, la phase d’extinction a principalement soulevé un effet de l’âge sur les patrons d’activation au sein du circuit neuronal de la peur (Figure 2.3). En effet, une diminution des niveaux d’activation avec l’âge a été observée dans le CPF ventro-latéral et l’amygdale (niveau tendance). Par ailleurs, nous avons observé une différence entre les sexes dans le CPF dorso-latéral gauche en raison d’un patron de désactivation chez les filles ($SC^- > SC^+$) en comparaison aux garçons ($SC^+ = SC^-$). Les garçons ont plutôt manifesté une diminution des niveaux d’activation en fonction de l’âge dans le CPF ventral gauche, alors que les filles montraient des niveaux d’activation stable avec l’âge. Tel qu’attendu sur le plan comportemental, nos résultats ont montré une réduction des réponses conditionnées de peur en fonction de l’âge pour les réponses électrodermiques (RED) (Figure 2.5). Principalement, ces résultats témoignent d’une persistance des réponses conditionnées de peur au niveau neuronal et physiologique chez les adolescents plus jeunes en comparaison aux adolescents plus âgés. Enfin, inversement à nos attentes, les filles ont manifesté une persistance des réponses conditionnées sur les RED en comparaison aux garçons.

Ces différents résultats peuvent être interprétés en regard aux modèles neurobiologiques postulant que l’adolescence est une période de vulnérabilité aux difficultés comportementales et émotionnelles. Ils témoignent également de différences entre les sexes dans la maturation des substrats neuronaux impliqués dans les processus de régulation émotionnelle. Enfin, l’importance de considérer la nature des stimuli utilisés lors de l’étude du traitement et de la régulation de la peur auprès d’une population adolescente sera discutée.

4.1.1 Différences entre les sexes : réactivité accrue, expertise dans le traitement émotionnel et méthodologie

4.1.1.1 Tâche de conditionnement de la peur

La présente étude permet de mettre en lumière des divergences entre les sexes quant à leurs besoins en matière de régulation des comportements et émotions. Dans l'ensemble, nos résultats au conditionnement suggèrent qu'un traitement descendant accru est requis en réponse à la peur chez les garçons compte tenu de l'important recrutement des différentes régions du CPF chez ces derniers en comparaison aux filles. Cette interprétation est d'autant plus plausible considérant l'absence de différence entre les sexes au niveau de l'activation de l'amygdale et des mesures comportementales de peur durant le conditionnement. Spécifiquement, les garçons ont montré des niveaux d'activation élevés dans le CPF ventral bilatéral et dorso-latéral à notre contraste d'intérêt ($SC+ > SC-$), de même qu'à l'ensemble des SCs dans le CPF ventro-latéral, en comparaison aux filles. Ces différentes régions ont été associées aux processus de régulation émotionnelle ainsi qu'au traitement descendant sur l'activation de l'amygdale, mais à travers différents mécanismes (Frank *et al.*, 2014; Ochsner et Gross, 2005).

Les niveaux d'activation élevés dans les portions ventrale et dorso-latérale du CPF supportent le recours à des processus inhibitoires plus important en réponse à la peur chez les garçons en comparaison aux filles. Par exemple, une étude a observé une association entre les niveaux d'activation élevés dans le CPF ventral et la manifestation de réponses impulsives en réaction à des stimuli sociaux menaçants chez les adolescents par rapport aux enfants et aux adultes, et de manière plus importante chez les adolescents de sexe masculin (Dreyfuss *et al.*, 2014). De plus, bien qu'absents de la littérature scientifique portant sur le conditionnement de la peur chez les adolescents,

des niveaux d'activation différentielle plus élevés dans le CPF dorso-latéral lors du conditionnement de la peur sont fréquemment rapportés chez l'adulte (Fullana *et al.*, 2016). L'activation de cette région est d'ailleurs associée à l'utilisation de stratégies cognitives lors de la régulation des émotions chez les adultes en bonne santé (Ochsner et Gross, 2005), dont lors du conditionnement de la peur (Delgado *et al.*, 2008).

En plus d'être associée au traitement des aspects émotionnels des stimuli au sein de la voie descendante, l'implication de ces structures concerne également les aspects cognitifs de ces derniers (Miller et Cohen, 2001). Dans un paradigme de conditionnement différentiel de la peur, l'aspect cognitif des stimuli renvoie au processus de discrimination des dimensions menaçante et sécuritaire. En ce sens, alors que les filles ont montré une activation différentielle au sein du CPF ventro-latéral, les garçons ont plutôt montré des niveaux d'activation élevés à l'ensemble des SCs. Des différences similaires entre les sexes ont été rapportées chez les adultes, soit une activation du CPF ventro-latéral plus élevée à des visages de colère en comparaison à des visages d'expression neutre chez les femmes, et l'absence d'un patron d'activation différentielle chez les hommes à ce même contraste (McClure *et al.*, 2004). Les différences observées dans les patrons d'activation des hommes et des femmes avaient été interprétées comme reflétant des divergences dans l'allocation des ressources attentionnelles en relation à la nature des stimuli. Or, la difficulté à présenter un patron d'activation différentielle dans le CPF ventro-latéral peut suggérer une discrimination entre les informations menaçantes et sécuritaires plus exigeante chez les garçons, témoignant d'une difficulté à inhiber l'attention dirigée vers la condition sécuritaire. Enfin, ces résultats paraissent supporter l'avantage des femmes et des filles dans la discrimination des émotions et dans le traitement des stimuli émotionnels (Kret et De Gelder, 2012; Lee *et al.*, 2013).

4.1.1.2 Tâche d'extinction de la peur

Quant à la phase d'extinction, l'influence du sexe des participants a été notée sur les mesures physiologique et neuronale de la peur. Spécifiquement, nos données ont montré la persistance des patrons de réponse différentielle ($SC+ > SC-$) pour les RED chez les filles. De plus, les filles ont montré un patron de désactivation dans le CPF dorso-latéral gauche ($SC- > SC+$) et la persistance de niveaux d'activation élevés dans le CPF ventral gauche a été observée chez les garçons plus jeunes. Des facteurs inhérents au paradigme utilisé dans cette étude et à l'expertise féminine dans le traitement émotionnel peuvent expliquer certains de ces résultats.

D'abord, la persistance des RED différentielles chez les filles était quelque peu surprenante considérant la conclusion d'une récente recension des écrits soutenant que le sexe n'est pas un facteur d'influence sur les réponses conditionnées de peur au conditionnement et à l'extinction chez les adolescents en bonne santé mentale (McGuire, Orr, Essoe, et al., 2016). Bien que des résultats contradictoires soient rapportés concernant les différences entre les sexes dans les processus émotionnels (voir Kret et De Gelder, 2012 pour une recension des écrits), des réponses de peur plus élevées auraient été attendues sur les mesures physiologiques et neuronales des garçons (RED et amygdale) (Kret et De Gelder, 2012; Schneider *et al.*, 2011). Néanmoins, la résistance à l'extinction des RED chez les filles est congruente avec les résultats d'une étude préalable réalisée au sein de notre laboratoire montrant l'influence du sexe des stimuli employés sur les patrons de réponse différentielle de peur des RED (voir Annexe 1; Chauret *et al.*, 2014). Un possible conditionnement différentiel de peur plus robuste chez les filles ayant été conditionné à la peur avec des visages féminins peut avoir persisté à l'extinction. Or, l'influence potentielle de la nature des stimuli conditionnés dans le paradigme *Screaming lady* ne peut pas être exclue en tant que facteur explicatif de ces résultats (voir section 4.3 *Limites et perspectives futures*).

De plus, des niveaux d'activation plus élevés dans le CPF dorso-latéral en réponse au SC- ont été associés à une meilleure discrimination des dimensions menaçante et sécuritaire des stimuli lors de la phase de conditionnement du paradigme *Screaming Lady*, et ce, chez les adultes en bonne santé en comparaison à des adolescents et chez des adolescents plus vieux en comparaison à des adolescents plus jeunes (Haddad *et al.*, 2015; Lau *et al.*, 2011). Cela peut suggérer un fonctionnement du circuit de la peur plus mature chez les filles en comparaison aux garçons du même âge. En comparaison, la persistance des niveaux d'activation élevés dans le CPF ventral des garçons plus jeunes, reflétant un processus de régulation émotionnel en cours (Ochsner et Gross, 2005), suggèrent une extinction de la peur retardée chez les garçons relativement aux filles.

Dans l'ensemble, les résultats observés à l'imagerie pour les tâches de conditionnement et d'extinction paraissent refléter la meilleure capacité des filles à traiter et réguler les émotions de peur en comparaison aux garçons. Bien qu'une meilleure capacité à discriminer les émotions faciales chez les filles et les femmes par rapport aux garçons et aux hommes soit généralement reconnue dans la littérature scientifique (Kret et De Gelder, 2012; Lee *et al.*, 2013), il est à noter que la nature des stimuli employés peut avoir avantagé ces dernières. En effet, considérant que les adolescents tendent à côtoyer des jeunes du même sexe qu'eux, le traitement de visages de sexe féminin peut être moins exigeant pour les filles (Cellerino, Borghetti et Sartucci, 2004; Kret et De Gelder, 2012; McClure, 2000). Entre autres, cela leur permettrait une meilleure discrimination entre les visages sécuritaires ou associés à la menace.

4.1.2 Modèles neurobiologiques : l'adolescence comme période de vulnérabilité aux troubles anxieux?

Nos résultats vont dans le sens des modèles neurobiologiques postulant que l'adolescence est associée à des difficultés à inhiber les réactions de peur ainsi qu'à un débalancement dans l'implication des régions du CPF en comparaison aux régions sous-corticales (Casey, 2015). Plus particulièrement, nos résultats suggèrent une influence de la maturation du circuit neuronal de la peur dans le traitement et la régulation de la peur au cours de cette période développementale. Par ailleurs, les effets associés au développement diffèreraient entre les sexes.

4.1.2.1 Tâche de conditionnement de la peur

Alors que la tâche de conditionnement a principalement soulevé des différences entre les sexes, nous avons observé que le développement du circuit neuronal influençait les niveaux d'activation dans le CPF ventral chez les filles. En effet, une augmentation des niveaux d'activation a été observée avec l'âge chez les filles lors du conditionnement, alors que les garçons montraient des niveaux d'activation stable dans cette structure avec l'âge. D'abord, des résultats similaires en fonction de l'âge et du sexe ont préalablement été rapportés au sein du CPF des adolescents en réponse à des visages de peur (Killgore *et al.*, 2001; Yurgelun-Todd et Killgore, 2006). Ces résultats avaient été interprétés comme reflétant la maturation cérébrale précoce chez les filles de même que leur meilleure capacité à discriminer les émotions faciales.

À l'opposé, nos résultats peuvent suggérer une diminution dans l'efficacité de cette structure avec l'âge chez les filles. Similairement aux patrons d'activation observés chez nos participants plus âgés, une activation accrue dans les portions ventrale et

ventro-latérale du CPF a été observée chez des femmes adultes en bonne santé lors de la régulation émotionnelle et de l'inhibition de la peur en comparaison à des hommes en bonne santé (Lebron-Milad *et al.*, 2012; McRae *et al.*, 2008). Par contre, en l'absence de différence entre les sexes au niveau de l'activation de l'amygdale et au niveau des réponses subjectives de peur en réponse, tel qu'observé dans la présente étude, il est plus probable que les niveaux d'activation plus élevés du CPF chez les femmes reflètent un traitement descendant moins efficace ou plus exigeant par rapport aux hommes (McRae *et al.*, 2008). Considérant l'augmentation de la prévalence des troubles anxieux chez les filles par rapport aux garçons au cours de l'adolescence (Merikangas *et al.*, 2010), le recrutement plus important du CPF ventral avec l'âge chez les adolescentes pourrait refléter le développement progressif d'un mécanisme de compensation en réponse à la réactivité de l'amygdale aux informations menaçantes.

4.1.2.2 Tâche d'extinction de la peur

À l'extinction, les résultats obtenus sur les mesures neuronales et physiologiques de la peur sont conformes à la prédiction d'une capacité réduite à inhiber les réponses de peur chez les participants plus jeunes. En effet, la progression en âge à l'adolescence a été associée à une diminution des niveaux d'activation dans l'amygdale (niveau tendance) et des RED. Le début de l'adolescence est donc associé à la persistance des réponses conditionnées de peur dans l'amygdale et au niveau des RED. Ces résultats appuient les données de la recherche montrant une réduction des niveaux d'activation dans l'amygdale en lien avec l'âge et la maturation lors de la régulation émotionnelle et du traitement de visages de peur (p. ex., voir Forbes, Phillips, Silk, Ryan et Dahl, 2011; Gee *et al.*, 2013; Guyer *et al.*, 2008; Hare *et al.*, 2008; Stephanou *et al.*, 2016; Swartz, Carrasco, Wiggins, Thomason et Monk, 2014).

De plus, ces résultats reproduisent en partie les études antérieures montrant une diminution des capacités à inhiber les réponses physiologiques de peur et un traitement descendant sous-optimal chez les adolescents par rapport aux enfants et aux adultes entre les espèces (p. ex., voir Hare *et al.*, 2008; Pattwell *et al.*, 2012; voir Baker *et al.*, 2014; Jovanovic *et al.*, 2013; King *et al.*, 2014 pour des recensions des écrits). L'observation de ce phénomène entre le début et la fin de l'adolescence semble appuyer le modèle du débalancement postulant que les altérations comportementales au cours de l'adolescence sont sous-jacentes à la maturation précoce de l'amygdale, augmentant la réactivité des jeunes à la menace, en comparaison à la maturation tardive des sous-régions du CPF impliqués dans son inhibition (Casey, 2015; Casey, Jones, *et al.*, 2010; Somerville *et al.*, 2010).

Toutefois, contrairement à nos prédictions et au modèle du débalancement, l'âge chronologique n'a pas été associé à une plus grande implication du CPF en lien avec la réduction des niveaux d'activation dans l'amygdale. En effet, une réduction des niveaux d'activation dans le CPF ventro-latéral de l'ensemble des participants et dans le CPF ventral des garçons a été observée, mettant en évidence des niveaux d'activation plus élevés au début de l'adolescence. Cette hypothèse a été élaborée à partir des résultats d'études s'intéressant au développement des substrats neuronaux impliqués dans la régulation émotionnelle chez les adolescents en bonne santé mentale (p. ex., voir McRae *et al.*, 2012; Silvers *et al.*, 2017). La divergence entre ces résultats peut en partie s'expliquer par le fait que la tâche d'extinction n'inclut pas d'instruction explicite par rapport au processus de régulation émotionnelle. Ainsi, l'apprentissage que la condition conditionnée à la menace (SC+) ne serait plus associée au stimulus inconditionnel de peur (SI) était implicite. Ces résultats divergent également de la recherche chez l'animal suggérant que l'extinction de la peur repose sur l'amygdale chez des individus plus jeunes et qu'elle repose sur le CPF chez les adolescents plus vieux / jeunes adultes (King *et al.*, 2014).

Néanmoins, les adolescents plus jeunes ne sont pas parvenus à diminuer les niveaux d'activation dans l'amygdale malgré des niveaux d'activation élevés dans le CPF ventro-latéral. Nos résultats demeurent en accord avec la prédiction d'une capacité réduite à inhiber les réponses de peur chez les adolescents plus jeunes, soit par un traitement descendant immature ou inefficace. Similairement, des niveaux d'activation accrus dans le CPF ventro-latéral et l'amygdale ont été observés chez des adolescents au début de la puberté en réponse à des visages émotionnels en comparaison à des adolescents plus matures (Forbes *et al.*, 2011). Considérant que les processus de régulation émotionnelle en réponse à la menace reposent sur les connexions directes et indirectes entre le CPF et l'amygdale (voir Blackford et Pine, 2012; Delgado *et al.*, 2008; Milad, Rauch, *et al.*, 2006; Quirk, Garcia et Gonzalez-Lima, 2006 pour des recensions des écrits), des changements sur le plan de la connectivité entre ces régions au cours du développement constituent une explication potentielle à nos résultats (voir King *et al.*, 2014 pour une recension des écrits). Par exemple, deux études ont montré un changement significatif dans la direction de l'association entre les niveaux d'activation de l'amygdale et du CPF au cours du développement, passant d'une relation positive à négative (Gee *et al.*, 2013; Wu *et al.*, 2016). Ces résultats ont été interprétés comme suggérant une connexion ascendante excitatrice de l'amygdale vers le CPF au début de l'adolescence et une connexion descendante inhibitrice à la fin de l'adolescence. Notre étude n'inclut pas de mesure de connectivité. Des changements sur le plan cellulaire pourraient également être considérés. Par exemple, un lien a été suggéré entre la diminution des niveaux d'activation observée dans les régions impliquées dans le traitement des visages et des émotions avec le développement et la réorganisation synaptique (Blakemore, 2008). Cette dernière serait associée à des sites d'activation plus focaux dans le cortex, pouvant augmenter le rapport signal/bruit lors des analyses.

Par ailleurs, tel que proposé par Monk et collègues (2003), des niveaux d'activation plus élevés dans le CPF ventro-latéral au début de l'adolescence en réponse à des stimuli menaçants pourraient refléter l'immaturité de cette région dans sa capacité à s'engager dans les processus de contrôle attentionnel en comparaison aux participants plus âgés. Ces patrons d'activation indiqueraient plutôt que l'engagement de cette région chez les adolescents plus jeunes se ferait sur la base du contenu émotionnel des stimuli (Monk *et al.*, 2003). Dans un même ordre d'idée, une diminution de l'activité au niveau de l'amygdale et du CPF ventro-latéral a été observée chez l'adulte lors de la réalisation d'une tâche nécessitant des ressources attentionnelles et présentant des distracteurs émotionnels (Blair *et al.*, 2007). Les patrons d'activation chez les participants plus âgés pourraient donc refléter une meilleure capacité à détourner leur attention de la menace, et à engager des processus cognitifs de plus haut niveau dans le traitement des informations menaçantes. Puisqu'il s'agit de la première étude bâtie pour étudier les influences spécifiques et conjointes de l'âge et du sexe des adolescents sur les réponses subjectives, physiologiques et neuronales de peur à l'aide de tâches de conditionnement différentiel et d'extinction de la peur, d'autres études sont nécessaires pour appuyer ces interprétations.

4.1.3 Conclusion générale de l'étude 1

Il s'agit de la première étude bâtie dans l'objectif de caractériser les influences spécifiques et conjointes de l'âge et du sexe des adolescents sur les réponses subjectives, physiologiques et neuronales de peur à l'aide de tâches de conditionnement différentiel et d'extinction de la peur validées auprès de populations pédiatriques. Cette étude a permis de mettre en lumière les différences entre les sexes associées à la maturation du circuit neuronal de la peur.

Au conditionnement, les patrons d'activation dans le circuit neuronal de la peur suggèrent que les garçons seraient désavantagés quant à l'ampleur des ressources nécessaires afin de réguler leurs réponses subjectives, physiologiques et neuronales de peur en réponse à la menace. Toutefois, à l'extinction, la maturation du circuit neuronal de la peur apparaît particulièrement bénéfique au processus de régulation émotionnelle chez les garçons. En comparaison, bien qu'avantageuses dans le traitement des stimuli émotionnels, les filles ont manifesté un traitement descendant plus important lors du conditionnement de la peur au cours de l'adolescence. Ceci pourrait refléter un mécanisme compensatoire associé à la plus grande vulnérabilité de ces dernières au développement d'un trouble d'anxiété à l'adolescence. Ces résultats soulignent donc que le sexe influence la maturation des substrats neuronaux impliqués dans la régulation émotionnelle, et suggèrent que les garçons et les filles présentent des fenêtres de vulnérabilité différentes pour le développement des troubles anxieux.

De plus, les changements associés au développement du circuit neuronal de la peur paraissent associés à un traitement descendant plus efficace lors de l'inhibition des réponses de peur, soit sur les indices physiologique et neuronal de peur à l'extinction. Ainsi, nos résultats appuient en partie le modèle du débalancement de Casey et collègues (2008, 2010) postulant que la maturation précoce des régions sous-corticales impliquées dans le circuit neuronal de la peur affecte la capacité des adolescents à adapter leurs comportements et émotions en réponse à la menace. Cependant, nos données d'imagerie ne permettent pas de confirmer la proposition selon laquelle une implication plus importante du CPF avec le développement contribue à l'inhibition de certaines réactions au profit de comportements et d'émotions plus adaptés.

4.2 Influence des troubles anxieux et du risque parental au développement des troubles anxieux sur le circuit neuronal de la peur dans la population pédiatrique

Le deuxième objectif de cette thèse visait à caractériser l'influence des troubles anxieux et du risque parental aux troubles anxieux sur le circuit neuronal de la peur des adolescents. Nous avons postulé que les patrons de réponse conditionnée de peur obtenus aux phases d'acquisition et d'extinction de la peur permettraient de distinguer les jeunes anxieux des jeunes à risque parental d'anxiété et des jeunes témoins. Ces distinctions permettront ainsi de relever des marqueurs de risque et de résilience aux troubles anxieux.

Tableau 4.2

Résumé des principaux résultats de groupe de l'étude 2.

Variables dépendantes	d	p	Post hoc
Conditionnement			
Évaluation subjective			
Groupe	4.45	0.02	ANX > T
RED			
Aucun			
IRMf (SC+ > SC-)			
Amygdale (G)	7.43	0.03	T & ANX (SC+ = SC-) > AR (SC+ < SC-)
CCA dorsal (G)	9.24	0.03	T & AR > ANX (SC+ < SC-)
CPF ventro-latéral (G)	8.33	0.04	T & AR > ANX (SC+ < SC-)
CPF dorso-latéral (D)	9.05	0.03	T > AR (SC+ < SC-) & ANX (Ø)
Extinction			
Évaluation subjective			
Groupe	3.88	0.03	ANX > T
RED			
Groupe x SC	5.51	0.006	AR & ANX : SC- > SC+
Groupe x Temps de présentation	4.73	0.01	AR : Début > Fin

IRMf (moyenne SC+ & SC-)			
Amygdale (G)	7.53	0.03	ANX > T & AR
Amygdale (D)	6.43	0.06	ANX > T

Notes. RED: réponses électrodermiques, IRMf: imagerie par résonance magnétique fonctionnelle, T : groupe témoins, AR : groupe à risque, ANX : groupe anxieux, CCA : cortex cingulaire antérieur, CPF : cortex préfrontal, SC : type de stimulus conditionné, SC+ : stimulus conditionné à la peur, SC- : stimulus sécuritaire, G : gauche, D : droit.

Dans un premier temps, il convient de résumer les différences de groupe au niveau des échelles psychométriques (Table 3.1). Rappelons que les participants ont rempli des échelles témoignant de la sévérité des symptômes d'anxiété et de dépression. Le niveau de fonctionnement global ainsi que l'évaluation des parents concernant des niveaux d'anxiété et de dépression de leur enfant ont également été recueillis. Tout comme les jeunes anxieux, les jeunes à risque familial d'anxiété ont montré une altération du niveau de fonctionnement global et des niveaux d'anxiété plus élevés en comparaison aux jeunes témoins. Les jeunes anxieux se sont démarqués des jeunes témoins et à risque d'anxiété par la sévérité de leurs altérations au niveau du fonctionnement global, par la sévérité des symptômes d'anxiété globale et au moment de remplir le questionnaire, de même que par la sévérité de leurs symptômes de dépression. Les parents des jeunes à risque et anxieux ont évalué leur enfant comme plus anxieux et déprimé en comparaison aux parents des jeunes témoins, avec une sévérité accrue chez les jeunes anxieux en comparaison aux jeunes à risque. Ces résultats sont cohérents avec la littérature scientifique montrant une atteinte au niveau du fonctionnement global, ainsi que des niveaux d'anxiété et de dépression plus élevés chez les jeunes anxieux et à risque d'anxiété (Biederman *et al.*, 2004; Langley *et al.*, 2014; Turner *et al.*, 1987), bien que ces niveaux soient plus faibles chez les jeunes présentant un facteur de risque aux troubles anxieux.

Lors du conditionnement, dans le contexte d'un conditionnement différentiel similaire entre les groupes à l'ensemble des mesures subjective et physiologique de peur (SC+

> SC-), les jeunes anxieux ont rapporté des niveaux subjectifs de peur plus élevés à l'ensemble des SCs en comparaison aux jeunes témoins (Figure 3.2). De plus, en comparaison aux jeunes témoins qui ont manifesté des patrons d'activation différentielle dans l'ensemble du circuit neuronal de la peur (amygdale gauche, portions dorsale gauche du CCA, ventro-latérale gauche et dorso-latérale droite dans le CPF), les jeunes anxieux ont montré des patrons de désactivation (SC- > SC+) dans les portions ventro-latérale et dorsale du CCA gauches dans le CPF, et une absence d'activation dans le CPF dorso-latéral droit (Figure 3.3). Il est intéressant de noter que les patrons d'activation différentielle dans l'amygdale sont observés dans le contexte de sa désactivation chez les jeunes témoins, alors que les niveaux d'activation entre les SCs ne diffèrent pas de manière significative chez les jeunes anxieux. Chez les jeunes à risque parental d'anxiété, des patrons d'activation différentielle similaires à ceux des jeunes témoins ont été observés dans le CCA dorsal et le CPF ventro-latéral. Toutefois, un patron de désactivation (SC- > SC+) a été observé dans l'amygdale gauche et le CPF dorso-latéral droit des jeunes à risque d'anxiété en comparaison aux jeunes témoins et anxieux. De manière intéressante, en comparaison aux jeunes témoins, les analyses post-hoc ont montré que les jeunes à risque d'anxiété ne sont pas parvenus à désactiver l'amygdale en réponse au stimulus sécuritaire ou à recruter le CPF dorso-latéral en réponse au stimulus menaçant.

Lors de l'extinction, la persistance de niveaux subjectifs de peur plus élevés à l'ensemble des SCs a été observée chez les jeunes anxieux en comparaison aux jeunes témoins. De plus, les jeunes anxieux et à risque d'anxiété ont manifesté des RED plus élevées au SC- en comparaison au SC+ relativement aux jeunes témoins (Figure 3.5). Une persistance de RED élevée à l'ensemble des SCs a également été notée chez les jeunes anxieux et à risque d'anxiété au début de l'extinction en comparaison aux jeunes témoins. Toutefois, seuls les jeunes à risque d'anxiété ont montré une diminution significative de leurs RED au cours de la phase d'extinction. Enfin, les jeunes anxieux

ont montré des niveaux d'activation plus élevés dans l'amygdale à l'ensemble des SCs en comparaison aux jeunes témoins et à risque d'anxiété (Figure 3.4).

Dans un premier temps, ces résultats seront discutés dans l'optique d'identifier les mécanismes de traitement descendant du CPF sur l'activité de l'amygdale et les patrons de réponses comportementales de peur chez les jeunes en bonne santé mentale. Ensuite, l'altération de ces mécanismes en lien avec la présence d'un trouble d'anxiété seront discutées en regard à leurs caractéristiques pathologiques. Enfin, les patrons de réponse subjective, physiologique et neuronale propres aux jeunes à risque d'anxiété seront discutés en vue d'identifier des marqueurs de résilience et de risque aux troubles anxieux.

4.2.1 Traitement et régulation de la peur chez les jeunes en bonne santé mentale

Dans l'optique d'explorer les altérations dans le traitement et la régulation des réponses conditionnées de peur chez les jeunes anxieux et à risque parental de développer un trouble d'anxiété, il apparaît essentiel de décrire les patrons de réponse subjective, physiologique et neuronale chez les jeunes en bonne santé mentale.

Dans un premier temps, notons que les patrons d'activation dans le circuit neuronal de la peur au conditionnement témoignent d'un traitement descendant efficace, soit par l'implication du CPF sur l'activation de l'amygdale. En effet, nos résultats indiquent des niveaux d'activation plus élevés au stimulus menaçant en comparaison à la condition sécuritaire ($SC+ > SC-$) dans le CPF, soit les portions dorsale gauche du CCA, ventro-latérale gauche et dorso-latérale droite. L'implication du CPF dans les processus de régulation émotionnelle et d'inhibition des réponses de peur est bien

reconnue dans la littérature scientifique (voir Blackford et Pine, 2012; Delgado *et al.*, 2008; Milad, Rauch, *et al.*, 2006; Sotres-Bayon et Quirk, 2010 pour des recensions des écrits). En effet, ce dernier est engagé dans le traitement descendant touchant les aspects émotionnels et cognitifs des stimuli (Miller et Cohen, 2001).

Au premier abord, le patron d'activation différentielle de l'amygdale qui survient dans le contexte de sa désactivation apparaît surprenant. Toutefois, les patrons de réponse différentielle à la peur chez les sujets sains refléteraient une meilleure habileté à inhiber les réponses de peur au stimulus sécuritaire (SC-) en comparaison aux patients anxieux (Lissek *et al.*, 2005). La discrimination entre les dimensions menaçante et sécuritaire a d'ailleurs été suggérée comme reposant sur les structures sous-corticales à l'adolescence (Lau *et al.*, 2011). De plus, la désactivation de l'amygdale lors du traitement de la menace a été rapportée chez des jeunes en bonne santé mentale en comparaison à des jeunes présentant un trouble d'anxiété (McClure *et al.*, 2007; Thomas *et al.*, 2001). Une récente méta-analyse a d'ailleurs montré qu'une diminution de l'activation au sein de l'amygdale, en combinaison à une augmentation des niveaux d'activation dans le CPF, était associée à une régulation efficace des émotions chez des individus faisant l'usage de stratégie de régulation émotionnelle (Frank *et al.*, 2014). Ces résultats ont été interprétés comme illustrant le traitement descendant du CPF sur l'activité de l'amygdale, de même que la modulation de l'activité de l'amygdale en réponse au processus de contrôle cognitif lors de l'utilisation de stratégie de régulation émotionnelle.

Lors de l'extinction, les jeunes en bonne santé mentale ont montré une extinction de la peur réussie sur les mesures subjective et physiologique, soit par une inhibition adéquate de leurs réponses de peur sur les niveaux subjectifs de peur et les RED. Sur le plan neuronal, les analyses de groupe n'ont pas fait ressortir de patron d'activation propre aux jeunes en bonne santé mentale dans le circuit de la peur. Néanmoins, les

niveaux d'activation observés au sein de l'amygdale pour l'ensemble des stimuli (SC+ et SC-) étaient significativement inférieurs à ceux des jeunes anxieux. Dans l'ensemble, ces résultats témoignent de capacités adéquates à faire l'apprentissage qu'un stimulus préalablement conditionné à la peur ne prédit plus d'événements aversifs suite à sa présentation répétée en l'absence d'un stimulus inconditionnel de peur.

En somme, nos résultats ont montré un circuit neuronal de la peur bien régulé dans les jeunes en bonne santé mentale lors du conditionnement de la peur. De plus, ils ont manifesté une inhibition adéquate de leurs réponses de peur lors de la phase d'extinction. Par conséquent, les réponses conditionnées de peur des jeunes en bonne santé mentale constituent un bon niveau de base à l'exploration des patrons de réponse pathologiques en lien avec l'anxiété.

4.2.2 Altération dans l'acquisition et la régulation de la peur chez les jeunes anxieux

Alors que les jeunes témoins manifestent des niveaux de peur acceptables au conditionnement et qu'ils parviennent à réguler leurs réponses de peur à l'extinction, les troubles anxieux chez les jeunes ont été associés à : 1) des scores moyens élevés à l'ensemble des échelles psychométriques autorapportées et remplies par les parents concernant leur enfant, soit aux échelles décrivant le fonctionnement global et la sévérité des symptômes d'anxiété et de dépression; 2) des niveaux subjectifs de peur élevés à l'ensemble des conditions (SC+ et SC-) lors du conditionnement et de l'extinction; 3) un traitement descendant déficitaire sur les niveaux d'activation de l'amygdale au conditionnement, tel qu'observé par l'incapacité à recruter les portions ventro-latérale du CPF et dorsale du CCA en réponse au stimulus menaçant; 4) une incapacité à recruter le CPF dorso-latéral lors du conditionnement différentiel; 5) une résistance à l'extinction des niveaux d'activation de l'amygdale gauche à l'ensemble

des conditions; et 6) des RED plus élevées au stimulus sécuritaire lors de l'extinction combinées à une incapacité à réduire les RED au cours de la phase d'extinction. En somme, les résultats chez les jeunes anxieux soutiennent l'hypothèse de réponses accrues aux informations menaçantes et d'un déficit des processus inhibiteurs en présence d'informations sécuritaires.

Tel qu'attendu, dans le contexte de réponses différentielles de peur ($SC+ > SC-$) similaires entre les groupes sur les niveaux subjectifs de peur et les RED, les jeunes anxieux ont évalué l'ensemble des SCs comme étant plus menaçants par rapport aux jeunes en bonne santé mentale lors du conditionnement. Ces résultats sont compatibles avec la littérature scientifique indiquant que les jeunes présentant un trouble d'anxiété parviennent à faire l'acquisition d'un conditionnement différentiel similaire à celui des jeunes en bonne santé mentale, mais avec des niveaux de peur exprimée plus élevés à l'ensemble des SCs (McGuire, Orr, Essoe, *et al.*, 2016). Des réponses plus élevées aux stimuli sécuritaire et menaçant lors du conditionnement chez les jeunes anxieux appuient le modèle de Davis et collègues (2000) suggérant que l'anxiété est associée à une altération des processus inhibiteurs de la peur. Puisque notre indice physiologique de peur a été standardisé pour chaque participant afin de contrôler la variabilité de l'amplitude des RED entre les participants et afin qu'il reflète au mieux les différences au niveau des réponses différentes (voir section 3.3.2.2), nos analyses de groupe ne permettent malheureusement pas de statuer sur l'amplitude des RED entre les groupes à l'ensemble des SCs.

Contrairement à nos prédictions, nous n'avons pas observé une hyperactivité de l'amygdale chez nos jeunes anxieux en comparaison aux jeunes témoins. Rappelons que les analyses de groupe montraient des niveaux d'activation plus élevés dans l'amygdale gauche chez les jeunes en bonne santé mentale et les jeunes anxieux en comparaison aux jeunes à risque d'anxiété. Toutefois, les analyses post-hoc révélaient

plutôt des niveaux d'activation équivalents à l'ensemble des SCs chez les jeunes anxieux. Tel que discuté préalablement, la discrimination entre les dimensions menaçante et sécuritaire avait été suggérée comme reposant sur l'engagement des structures sous-corticales à l'adolescence (Lau *et al.*, 2011). Ainsi, l'absence d'activation différentielle au sein de l'amygdale chez les jeunes anxieux peut témoigner d'une atteinte des processus de discrimination de la menace.

Alors que des niveaux d'activation différentielle ($SC+ > SC-$) similaires ont été observés dans les portions ventro-latérale du CPF et dorsale du CCA des jeunes témoins et à risque d'anxiété, l'incapacité à recruter ces régions en réponse au stimulus menaçant chez les jeunes anxieux suggère un corrélat neuronal à la présence d'un trouble d'anxiété. Bien qu'une recension des écrits souligne que l'anxiété pédiatrique est associée à des niveaux d'activation accrus dans le CPF lors du traitement d'informations menaçantes (Blackford et Pine, 2012), une étude récente utilisant le paradigme *Screaming lady* a également rapporté des niveaux d'activation plus faible en réponse au stimulus menaçant ($SC+$) dans différentes régions du circuit neuronal de la peur chez les jeunes anxieux en comparaison aux jeunes témoins, soit dans le CPF dorso-latéral, le CPF ventro-médian et l'amygdale (Haddad *et al.*, 2015).

De plus, une récente méta-analyse a soulevé que l'implication combinée des portions ventro-latérale du CPF et dorsale du CCA était associée à une anticipation discriminative pour les stimuli menaçants (Fullana *et al.*, 2016). Ces résultats appuient la propension des patients anxieux à exprimer des réponses de peur excessives dans des contextes sécuritaires (Duits *et al.*, 2015). Par ailleurs, la littérature scientifique associe ces régions à l'utilisation de stratégies cognitives de régulation émotionnelle (Blackford et Pine, 2012; Blair *et al.*, 2012; Frank *et al.*, 2014). Le recrutement du CPF ventro-latéral en réponse à la menace a d'ailleurs préalablement été associé à la réduction des niveaux d'activation dans l'amygdale et à la réduction de la sévérité des

symptômes d'anxiété chez des jeunes souffrant d'un trouble d'anxiété généralisée (Monk *et al.*, 2006; Monk *et al.*, 2008). La difficulté à recruter le CPF ventral suite au conditionnement de la peur a également été corrélée à la sévérité des symptômes anxieux chez l'adulte (Indovina *et al.*, 2011). Nos données suggèrent que le CPF ventro-latéral et le CCA dorsal pourraient représenter des marqueurs neuronaux d'intérêt pour les études cliniques chez les jeunes anxieux.

Il convient également de noter l'incapacité des jeunes anxieux à recruter le CPF dorso-latéral lors du conditionnement différentiel. En effet, les niveaux d'activation dans cette structure en réponse aux stimuli conditionnés ne diffèrent pas du niveau d'activation de base chez ces jeunes (Figure 3.3), ce qui les distingue des patrons d'activation observés chez les jeunes témoins et à risque d'anxiété. Le recrutement du CPF dorso-latéral en réponse au SC+ a été associé à l'utilisation de stratégie de régulation émotionnelle lors du conditionnement de la peur chez des adultes en bonne santé mentale en comparaison à des patients anxieux (Delgado *et al.*, 2008). De plus, une altération dans le recrutement du CPF dorso-latéral et de l'amygdale en réponse au SC- lors du conditionnement a été suggéré comme reflétant une perturbation dans le développement ou la maturation du circuit de la peur chez les jeunes anxieux (Haddad *et al.*, 2015). En effet, Haddad et collègues (2015) ont observé une absence de corrélation entre l'âge et les niveaux d'activation dans le CPF dorso-latéral et l'amygdale au SC- chez les jeunes présentant un trouble d'anxiété en comparaison aux jeunes en bonne santé mentale. Ces données appuient l'hypothèse d'une altération ou d'une immaturité dans le fonctionnement du CPF dorso-latéral dans les troubles anxieux pédiatriques.

Lors de l'extinction, la prédiction d'une résistance à l'extinction chez les jeunes présentant un trouble d'anxiété a été avérée sur l'ensemble de nos mesures. Spécifiquement, les jeunes anxieux ont montré une persistance de leurs réponses de

peur à l'ensemble des SCs pour les niveaux subjectifs de peur en comparaison aux jeunes témoins, au SC- pour les RED en comparaison aux jeunes témoins, et à l'ensemble des SCs au niveau de l'amygdale en comparaison aux jeunes témoins et à risque d'anxiété. Ces résultats sont conformes avec la littérature scientifique montrant que les troubles anxieux sont associés à un déficit des mécanismes d'apprentissage impliqués dans l'inhibition des réponses de peur sur le plan comportemental, et ce, tant chez les jeunes que chez les adultes (Duits *et al.*, 2015; McGuire, Orr, Essoe, *et al.*, 2016).

Concernant nos résultats sur les RED, l'altération de la capacité à inhiber les réponses de peur aux stimuli sécuritaires est attendue dans les troubles anxieux (Davis, Falls et Gewirtz, 2000). Toutefois, les études préalables ayant rapporté une résistance à l'extinction au niveau des RED chez les jeunes anxieux et à risque d'anxiété notaient plutôt la persistance des réponses différentielles de peur (SC+ > SC-; Craske, Waters, *et al.*, 2008; Waters *et al.*, 2014). Malgré le fait que nous ne puissions pas statuer sur les niveaux de RED à l'ensemble des SCs en raison de la normalisation intra-sujet de nos données, un échec à inhiber les réponses de peur au stimulus sécuritaire suggère néanmoins une altération des processus d'inhibition de la peur sur le plan physiologique chez nos jeunes anxieux. Enfin, la persistance de niveaux d'activation élevés dans l'amygdale lors de l'extinction de la peur est un corrélat neuronal typiquement associé aux troubles anxieux (Barrett et Armony, 2009; Milad *et al.*, 2009; Sehlmeyer *et al.*, 2011). Par ailleurs, l'absence de discrimination dans la réactivité de l'amygdale aux stimuli menaçant et sécuritaire est conforme avec une possible généralisation de la peur (Lissek, 2012), processus pathologique suggéré comme l'un des meilleurs marqueurs à la présence d'un trouble d'anxiété dans les tâches de conditionnement.

Contrairement à nos hypothèses et à la littérature scientifique s'intéressant au traitement de la menace et à la régulation des émotions chez les jeunes anxieux et présentant des facteurs de risque aux troubles anxieux (Blackford et Pine, 2012; Monk *et al.*, 2006; Monk *et al.*, 2008; Telzer *et al.*, 2008), notre paradigme n'a pas suscité de différence entre les groupes dans le CPF lors de l'extinction. Bien que les études ayant examiné le fonctionnement du circuit neuronal de la peur à l'aide de tâches de conditionnement et d'extinction dans la population pédiatrique demeurent rares, des altérations dans le fonctionnement du CPF ont été rapportées en lien avec la capacité à maintenir l'extinction de réponses de peur chez les jeunes anxieux (Britton *et al.*, 2013). Les études antérieures ont montré des effets comportementaux robustes chez les populations pédiatriques et adultes en bonne santé mentale et présentant des troubles anxieux à l'aide des tâches de conditionnement et d'extinction de la peur du paradigme *Screaming lady* (Chauret *et al.*, 2014; Den *et al.*, 2015; Glenn, Klein, *et al.*, 2012; Haddad *et al.*, 2012; Lau *et al.*, 2011; Lau *et al.*, 2008; McGuire, Orr, Wu, *et al.*, 2016; Schiele *et al.*, 2016). Deux études en neuroimagerie ont également rapporté des résultats intéressants lors de la tâche de conditionnement (Haddad *et al.*, 2015; Lau *et al.*, 2011), mais aucune d'entre-elles n'a publié de données pour la phase d'extinction. Or, nous croyons que des facteurs méthodologiques dans le protocole de cette étude, tels que la durée de la tâche de conditionnement de la peur et l'étendue d'âge de nos participants, peuvent expliquer l'absence de résultats au sein du CPF lors de l'extinction (voir section 4.3.1 *Limites et perspectives futures*).

En somme, nos jeunes anxieux ont manifesté une réactivité accrue en réponse à la menace et une altération des capacités à inhiber les réponses de peur en l'absence de menace imminente. Leur incapacité à montrer des patrons d'activation différentielle dans l'ensemble du circuit neuronal de la peur durant la phase de conditionnement témoigne d'un déficit dans les processus de discrimination entre les informations menaçantes et sécuritaires. Cela reflète également un traitement descendant inefficace

ou immature en comparaison aux jeunes en bonne santé mentale. D'un point de vue clinique, la persistance des réponses de peur sur les mesures subjective, physiologique et neuronale lors de la phase d'extinction témoigne des mécanismes pathologiques sous-jacents aux troubles anxieux. Ces résultats illustrent l'hypervigilance, l'anticipation d'une menace ultérieure et la présence de réactions prolongées à la menace, propensions caractéristiques aux troubles anxieux.

En contrepartie, en présence de patrons de réponses discriminatoires sur les mesures subjective et physiologique ($SC+ > SC-$ et $SC- > SC+$, respectivement), l'hypothèse d'une propension à généraliser les réponses de peur (Lissek *et al.*, 2005) ne peut être retenue. En ce sens, nos résultats concordent davantage avec le modèle de Davis et collègues (2000) suggérant que les troubles anxieux sont associés à un déficit des processus inhibitoires des réponses de peur. Cela donne donc lieu à des réponses de peur accrues aux stimuli menaçant et sécuritaire, sans altérer leur capacité à faire l'acquisition d'un conditionnement différentiel de peur. Cela étant dit, il n'est pas exclu que nos jeunes anxieux puissent présenter une susceptibilité à la généralisation de la peur. Une réactivité similaire de l'amygdale pour l'ensemble des conditions ($SC+$ et $SC-$) chez les jeunes anxieux, au conditionnement et à l'extinction, pourrait en témoigner. Toutefois, les données présentées dans cette thèse ne permettent pas de confirmer cette propension dans la présentation clinique des troubles anxieux chez les adolescents.

4.2.3 Marqueurs de risque et de résilience aux troubles anxieux chez les jeunes à risque parental de développer un trouble d'anxiété

Notre étude a été conçue afin d'examiner comment le fait d'être à risque familial de développer un trouble d'anxiété durant l'adolescence peut affecter l'expression de la

peur lors de son acquisition, ainsi que les capacités à en inhiber l'expression lors d'une tâche subséquente d'extinction de la peur. Ayant dressé un portrait des patrons de réponse subjective, physiologique et neuronale chez les jeunes en bonne santé mentale et chez les jeunes anxieux dans les sections précédentes, cette section vise à cerner : 1) les marqueurs témoignant de la résilience aux troubles anxieux, et 2) les marqueurs de risque témoignant d'altérations dans les mécanismes d'acquisition et d'extinction de la peur chez les jeunes présentant un facteur de risque parental.

4.2.3.1 Marqueurs de résilience

Les paradigmes de conditionnement différentiel de la peur et d'extinction utilisés dans cette thèse ont permis de relever des marqueurs de résilience aux troubles anxieux au niveau comportemental et neurologique. Cette section présentera les patrons de réponse témoignant d'un traitement de la peur bien régulé (tel qu'observé chez les jeunes témoins), et discutera des patrons témoignant de marqueurs de résilience aux troubles anxieux (soit les patrons de réponse distinguant les jeunes à risque d'anxiété, en comparaison aux jeunes témoins et anxieux).

Lors du conditionnement, les réponses de peur des jeunes à risque d'anxiété étaient équivalentes à celles observées chez nos jeunes témoins sur les mesures subjective et physiologique. Bien que nous nous attendions à des niveaux subjectifs de peur plus élevés chez les jeunes anxieux et à risque d'anxiété en comparaison aux jeunes témoins (Craske, Waters, *et al.*, 2008), Waters et al. (2014) ont également observé des niveaux subjectifs de peur similaires entre les jeunes à risque familial d'un trouble d'anxiété et les jeunes témoins (Waters, Craske, Bergman et Treanor, 2008). Ainsi, la réactivité accrue à la peur lors du conditionnement au niveau des réponses subjectives de peur apparaît spécifiquement associée à la présence d'un trouble d'anxiété chez les jeunes.

Certains patrons d'activation dans le circuit neuronal de la peur témoignent également d'un bon fonctionnement du traitement descendant lors du conditionnement chez les jeunes à risque familial d'anxiété. En effet, tout comme les jeunes témoins, les jeunes à risque d'anxiété ont manifesté des patrons d'activation différentielle dans la portion ventro-latérale du CPF gauche et la portion dorsale du CCA gauche (stimulus menaçant comparé au stimulus sécuritaire). Tel que discuté précédemment, ces patrons d'activation suggèrent un traitement descendant adéquat en présence de processus de régulation cognitive et émotionnelle efficaces. D'ailleurs, une augmentation du niveau d'activation au sein du CPF ventral a été associée à une diminution des niveaux de détresse rapportée chez des adultes à risque d'anxiété (Campbell-Sills *et al.*, 2011). Considérant que les jeunes à risque familial d'anxiété constituent une population en bonne santé mentale, nos données appuient la littérature scientifique suggérant que le bon recrutement des portions ventro-latérale et dorsale du CCA dans le CPF contribue à une bonne régulation des niveaux de peur et d'anxiété.

Conformément à nos attentes, la phase de conditionnement a révélé des patrons de réponse uniques chez les jeunes à risque d'anxiété, en comparaison aux jeunes témoins et anxieux. Nous avions postulé que de tels résultats suggèreraient la présence de marqueurs de résilience aux troubles anxieux. Spécifiquement, les jeunes à risque d'anxiété ont manifesté des niveaux d'activation plus élevés pour le stimulus sécuritaire en comparaison au stimulus menaçant (SC- > SC+) dans l'amygdale et le CPF dorso-latéral (Figure 3.3), différant des patrons d'activation observés chez les jeunes témoins et anxieux. De manière intéressante, le patron d'activation observé au sein de l'amygdale est survenu dans le contexte de sa désactivation au stimulus menaçant en comparaison au stimulus sécuritaire. Une désactivation similaire en réponse au stimulus menaçant a été observée dans l'amygdale des jeunes témoins. Ce résultat a été interprété comme reflétant le bon engagement de la voie descendante, soit du CPF sur l'activité de l'amygdale, et des processus émotionnels associés. Ce résultat

suggère que la capacité résiduelle des jeunes à risque d'anxiété à diminuer les niveaux d'activation de l'amygdale en réponse à la menace constitue un marqueur de résilience au développement des troubles anxieux.

L'hyperactivation du CPF dorso-latéral en réponse au stimulus sécuritaire (SC- > SC+) chez les jeunes à risque d'anxiété apparaît également comme un marqueur de résilience. Ce résultat est particulièrement intéressant dans le contexte où nos participants ont évalué leur niveau subjectif de peur pour chacun des stimuli présentés. En effet, l'implication du CPF dorso-latéral a été associée à l'utilisation de stratégies cognitives de régulation émotionnelle (Ochsner et Gross, 2005), incluant la réévaluation des indices émotionnels. Par ailleurs, Lau et collègues (2011) ont rapporté que des niveaux d'activation plus importants au stimulus sécuritaire (en comparaison au stimulus menaçant) prédisaient des niveaux de peur plus faibles au stimulus sécuritaire chez les adolescents. Ainsi, la plus grande activation du CPF dorso-latéral en réponse au stimulus sécuritaire (SC- > SC+) chez les jeunes à risque d'anxiété peut refléter régulation des réponses de peur plus exigeante, mais efficace, dans un contexte de discrimination entre les informations menaçante et sécuritaire.

À l'extinction, seuls les jeunes à risque familial d'anxiété ont montré une réduction significative de leurs RED entre le début et la fin de la phase d'extinction. En comparaison, nos résultats suggèrent que l'extinction des RED conditionnées est survenue dès le début de la phase d'extinction chez les jeunes témoins, alors que les jeunes anxieux ne sont pas parvenus à significativement réduire leurs RED au cours de la phase d'extinction (Figure 3.5). La persistance des RED durant la phase d'extinction était attendue chez les jeunes à risque d'anxiété et les jeunes anxieux (Craske, Waters, *et al.*, 2008; Waters *et al.*, 2014). Toutefois, Waters et collègues (2014) ont également rapporté une diminution des SCR au cours de la phase d'extinction chez les jeunes à risque familial d'anxiété en comparaison aux jeunes témoins. Ces données suggèrent

que les jeunes à risque d'anxiété parviennent à faire l'extinction de leurs réponses conditionnées de peur en comparaison aux jeunes anxieux, mais de manière retardée en comparaison aux jeunes témoins. Cette capacité résiduelle constitue un potentiel marqueur physiologique de résilience à l'émergence d'un trouble d'anxiété chez les adolescents. Enfin, tout comme les jeunes témoins, les jeunes à risque d'anxiété n'ont pas manifesté une persistance des niveaux d'activation au sein de l'amygdale en comparaison aux jeunes anxieux. Tel que décrit par Davidson (2004), la non-persistante des émotions négatives ou des réponses physiologiques suite à un événement aversif ou stressant est un indicateur fiable de résilience.

En résumé, les patrons de réponse témoignant d'un traitement de la peur bien régulé incluent : 1) la capacité à inhiber des réponses de peur exagérée sur le plan subjectif et physiologique lors du conditionnement de la peur; 2) les patrons d'activation différentielle dans les portions ventro-latérale du CPF et dorsale du CCA au conditionnement; et 3) l'extinction des niveaux d'activation dans l'amygdale. Les marqueurs de résilience aux troubles anxieux ayant été retenus à l'égard de nos résultats sont : 1) la désactivation de l'amygdale en réponse au stimulus menaçant lors du conditionnement de la peur; 2) l'hyperactivation du CPF dorso-latéral en réponse au stimulus sécuritaire au conditionnement, suggérant un traitement descendant efficace; et 3) la capacité à inhiber les réponses conditionnées de peur sur la mesure physiologique (RED) au cours de la phase d'extinction. Ces résultats suggèrent des mécanismes sous-jacents à la préservation des capacités à ajuster leurs comportements chez les jeunes à risque d'anxiété.

4.2.3.2 Marqueurs de risque

Bien que la discussion de l'étude 2 présentée dans le troisième chapitre de cette thèse souligne principalement les marqueurs de résilience observés chez les jeunes à risque familial de développer un trouble d'anxiété, les résultats de cette étude permettent également de relever des marqueurs de risque aux troubles anxieux. Ceci répond à l'un des principaux objectifs de cette thèse et justifie la pertinence de s'intéresser aux populations présentant des facteurs de risque aux troubles psychiatriques.

D'abord, les échelles psychométriques ayant été remplies par les jeunes sur eux-mêmes et par les parents de nos participants concernant leur enfant suggèrent fortement que les jeunes à risque familial de développer un trouble d'anxiété se trouvent sur un continuum vers les troubles anxieux (Table 3.1). Bien que la sévérité des symptômes rapportés chez les jeunes à risque d'anxiété atteigne des niveaux sous-cliniques, les scores moyens obtenus à l'échelle décrivant le fonctionnement global et à la majorité des échelles témoignant des symptômes d'anxiété sont significativement supérieurs à ceux obtenus chez les jeunes témoins. Or, la présence de scores élevés à la version autorapportée de l'échelle de dépression pédiatrique paraît spécifiquement associée à la présence d'un trouble d'anxiété chez les jeunes. Dans un même ordre d'idée, des différences significatives ont été observées entre les jeunes témoins et les jeunes anxieux sur les niveaux subjectifs de peur. Malgré le fait que les niveaux subjectifs de peur des jeunes à risque d'anxiété ne diffèrent pas de ceux des jeunes témoins sur le plan statistique, il est intéressant de noter que les niveaux subjectifs de peur étaient également similaires entre les jeunes à risque et les jeunes anxieux au conditionnement et à l'extinction.

Le continuum vers les troubles anxieux est également visible quant aux patrons d'activation dans le circuit neuronal de la peur lors de la tâche de conditionnement

différentiel. En effet, comme les jeunes anxieux, les jeunes à risque d'anxiété ne sont pas parvenus à réguler l'activité de leur amygdale en réponse au stimulus sécuritaire, de même qu'à recruter le CCA dorsal et le CPF dorso-latéral en réponse au stimulus menaçant (Figure 3.3). Ces patrons d'activation témoignent d'un fonctionnement sous-optimal au sein du CPF. De manière intéressante, tel qu'observé dans l'amygdale, la condition sécuritaire n'a pas suscité d'activation dans le CCA dorsal chez les jeunes à risque. Tel que discuté précédemment, comme ces régions sont impliquées dans les processus cognitifs entourant la régulation émotionnelle et le contrôle attentionnel, ces résultats paraissent refléter un déficit des capacités à inhiber l'attention portée aux informations non-pertinentes ou sécuritaires chez les jeunes à risque d'anxiété. Ce déficit pourrait en partie être expliqué par une légère difficulté à discriminer les dimensions sécuritaire et menaçante des informations traitées.

Enfin, bien que les jeunes à risque d'anxiété soient parvenus à réduire de manière significative leurs RED entre le début et la fin de la phase d'extinction, leurs RED initiales étaient comparables à celles des jeunes anxieux, soit plus élevées que celles des jeunes témoins. La courte persistance des réponses physiologiques de peur à l'extinction pourrait constituer un marqueur de risque subtil aux troubles anxieux en témoignant d'altérations dans les processus de régulation des émotions et des changements physiologiques associés.

En résumé, les marqueurs de risque aux troubles anxieux relevés dans cette étude incluent : 1) des scores élevés aux échelles psychométriques évaluant le niveau de fonctionnement global et les symptômes d'anxiété, 2) un traitement descendant sous-optimal lors du conditionnement de la peur, et 3) une extinction sous-optimale des réponses subjectives et physiologiques de peur.

4.2.4 Conclusion générale de l'étude 2

Cette étude visait à caractériser l'influence des troubles anxieux et du risque parental aux troubles anxieux chez les adolescents sur les réponses subjectives, physiologiques et neuronales à l'aide d'un paradigme de conditionnement différentiel et d'extinction de la peur validé chez les jeunes.

D'abord, nos résultats ont permis de mettre en évidence des patrons de réponse spécifiques à la présence d'un trouble d'anxiété chez les jeunes. Ensuite, les résultats de cette étude suggèrent que les jeunes à risque familial de développer un trouble d'anxiété se situent sur un continuum vers les troubles anxieux. Rappelant que les jeunes à risque d'anxiété sont en bonne santé mentale, leur résilience à la psychopathologie paraît s'expliquer par des capacités de régulation émotionnelle résiduelle maintenues par des mécanismes de compensation dans le circuit neuronal de la peur. Toutefois, comme le circuit neuronal de la peur montre déjà certaines altérations au conditionnement et que l'extinction des réponses subjectives et physiologiques de peur est sous-optimale, nous sommes portés à croire que ces jeunes demeurent fortement à risque de développer un trouble d'anxiété.

4.3 Limites et perspectives futures

Les études présentées dans cette thèse comportent quelques limites. Ces limites doivent être soulignées afin d'être prises en considération dans l'interprétation de nos résultats et dans la perspective de futures recherches s'intéressant au conditionnement de la peur en neuroimagerie. Elles concernent certaines caractéristiques de nos participants de même que certains aspects méthodologiques, soit les mesures effectuées, les devis d'analyse de données et le paradigme expérimental *Screaming lady*.

4.3.1 Caractéristiques des participants et mesures effectuées

4.3.1.1 Étude 1

Une première limite à l'étude 1 concerne l'âge des participants comme variable indépendante. Cette variable a été choisie afin d'examiner l'influence du développement sur les patrons de réponse subjective, physiologique et neuronale de peur à l'adolescence. Or, il ne s'agit pas du seul indicateur de la maturation ou du développement. Par exemple, des différences dans les patrons de réponse du circuit neuronal de la peur en réponse à des visages émotionnels ont été rapportées chez des adolescents d'âges similaires, mais variant quant à leur statut pubertaire (Forbes *et al.*, 2011). Il convient de noter que le statut pubertaire de nos participants a été mesuré, qu'il ne différait pas entre les sexes et qu'il était positivement corrélé avec l'âge. Malgré cela, des différences individuelles dans la maturation des systèmes impliqués dans l'expression et la régulation de la peur ont pu moduler les résultats de cette étude. Considérant que le statut pubertaire a été évalué sur une échelle à cinq niveaux, l'âge des participants offrait néanmoins une distribution plus étendue des données sur un indicateur développemental.

Une deuxième limite propre à cette étude est l'absence de mesure pour le taux des différentes hormones sexuelles chez l'ensemble des participants, de même que pour la phase du cycle menstruel et la prise de contraceptifs oraux chez les filles. En effet, l'influence du sexe des participants sur le circuit neuronal de la peur et sur les processus émotionnels a précédemment été associée à l'augmentation de la production des hormones sexuelles durant la puberté (Dalla et Shors, 2009; Lenroot et Giedd, 2010; Little, 2013). Des études antérieures ont également révélé une influence du cycle menstruel et de l'usage de contraceptifs oraux dans le traitement de visages émotionnels ainsi que lors du conditionnement et de l'extinction de la peur (Guapo *et*

al., 2009; Merz, Stark, Vaitl, Tabbert et Wolf, 2013; Milad, Goldstein, *et al.*, 2006; Zeidan *et al.*, 2011). En résumé, n'ayant pas contrôlé pour ces variables, nous ne pouvons pas qualifier la contribution potentielle du statut pubertaire, des hormones sexuelles et de la phase du cycle menstruel sur nos résultats. Ces variables devraient être prises en compte dans de futures études.

4.3.1.2 Étude 2

L'objectif de cette deuxième étude visait à caractériser l'influence des troubles anxieux et du risque parental aux troubles anxieux sur l'apprentissage de la peur et l'inhibition subséquente des réponses de peur apprises chez les adolescents. Des jeunes et/ou des parents présentant un ou plusieurs des troubles anxieux sélectionnés (c.-à-d., le trouble d'anxiété de séparation, le trouble d'anxiété sociale, le trouble panique, l'agoraphobie et le trouble d'anxiété généralisée) ont été recrutés. Dans l'optique de contrôler les variables confondantes, la présence d'un autre trouble psychiatrique présent ou passé constituait un critère d'exclusion. Considérant que les troubles anxieux se présentent fréquemment en comorbidité à un autre trouble psychiatrique, l'exclusion des jeunes et des parents présentant un trouble psychiatrique comorbide peut avoir limité la validité écologique de cette étude.

De plus, nous n'avons pas colligé d'information concernant la période développementale durant laquelle le participant a été exposé à la présence d'un trouble d'anxiété chez son parent (p. ex., période pré-natale, jeune enfance, actuelle). Comme la vulnérabilité au stress n'est pas la même selon l'âge des individus (Herbison, Allen, Robinson, Newnham et Pennell, 2017), il aurait été intéressant de contrôler pour cette variable. Ce contrôle aurait toutefois largement limité le bassin de participants

potentiels. Ces facteurs devraient également être pris en considération dans des études ultérieures.

Enfin, l'étendue d'âge des participants, soit de 10 à 17 ans, constitue également une limite à l'étude 2. Bien que les trois groupes soient similaires sur cette variable et que les analyses cérébrales soient contrôlées pour l'âge, l'étude 1 met en évidence des changements dans le fonctionnement du circuit de la peur durant cette période. L'inclusion de l'âge comme covariable peut permettre de réduire la variance du terme d'erreur, mais cela ne suffit pas à neutraliser son influence sur nos données. Dans le cas d'une différence attendue sur une variable donnée, l'idéal est de l'intégrer dans le modèle afin de déterminer sa valeur prédictrice sur les patrons de réponse entre les groupes. Malheureusement, la taille de nos groupes n'était pas suffisante pour effectuer une telle analyse sans augmenter la probabilité d'erreurs du type II. Principalement, cette limite concerne les patrons d'activation au sein du CPF. En effet, la maturation a été associée à une meilleure régulation émotionnelle, ainsi qu'à des niveaux d'activation plus importants dans le CPF lors du conditionnement à la peur, du traitement d'informations menaçantes et du contrôle attentionnel (Blackford et Pine, 2012; Lau *et al.*, 2011; Rubia *et al.*, 2006; Yurgelun-Todd et Killgore, 2006). L'étendue d'âge de nos participants a donc pu compromettre notre capacité à étudier les différences de groupes pour les mécanismes neuronaux sous-jacents aux processus de régulation émotionnelle.

4.3.2 Devis et paradigme expérimental

Les études présentées dans cette thèse comportent quelques limites communes, soit concernant le devis et le paradigme expérimental utilisé. Tel que décrit dans l'introduction (voir section 1.2 *Paradigmes de conditionnement et d'extinction de la*

peur), les tâches de conditionnement différentiel et d'extinction de la peur comportent plusieurs avantages et permettent d'étudier les mécanismes centraux aux troubles anxieux, soit l'apprentissage de la peur et la régulation subséquente des réponses de peur apprises lors de l'extinction. Toutefois, elles sont également associées à des limites et restriction sur le plan méthodologique.

4.3.2.1 Mesures d'imagerie par résonnance magnétique

D'abord, la nature des mesures d'imagerie cérébrale ayant été utilisée dans cette thèse doit être soulignée afin de la considérer dans l'interprétation des résultats. En effet, notre devis d'analyse permet d'observer les patrons d'activation dans les différentes régions composant le circuit neuronal de la peur, mais il ne permet pas d'étudier les relations fonctionnelles entre ces régions. Nous devons souligner que les interprétations tirées de nos résultats par rapport au fonctionnement du circuit neuronal de la peur et de ses effets sur les réponses subjectives et physiologiques de peur sont des inférences basées sur la littérature existante.

Au moment de concevoir le devis expérimental de cette thèse, la littérature scientifique traitant de la connectivité cérébrale était à ses balbutiements. Parmi les méthodologies disponibles, nommons les analyses d'interactions psychophysiologiques (*psychophysiocal interaction*, McLaren, Ries, Xu et Johnson, 2012), la modélisation d'équations structurelles (*structural equation modeling*, McIntosh et Gonzalez-Lima, 1994) et la modélisation causale dynamique (*dynamic causal modeling*, Friston, Harrison et Penny, 2003). À titre d'exemple, les analyses d'interactions psychophysiologiques permettent d'examiner les effets d'interaction entre les mesures comportementales et neuronales, soit comment l'activation d'une région est expliquée ou modulée par l'interaction entre une variable psychologique (p. ex., niveau subjectif

de peur) et physiologique (p. ex., l'activation d'une autre région). Les conclusions pouvant être tirées de cette méthodologie demeurent toutefois corrélationnelles. Les protocoles de modélisation d'équations structurelle ou causale dynamique permettent d'étudier les relations fonctionnelles entre différentes régions et d'examiner la direction des connections (uni- ou bi-latérale). En spécifiant la direction des connections, les conclusions tirées peuvent être causales. Afin de déterminer le rôle fonctionnel des différentes régions du CPF sur l'amygdale et les autres indices de peur lors du conditionnement différentiel et de l'extinction de la peur chez les jeunes, les études futures devraient privilégier les méthodologies de connectivité fonctionnelle.

4.3.2.2 Validité écologique

Ensuite, les principales critiques formulées à l'égard des paradigmes de conditionnement concernent la validité écologique. Plus précisément, est-ce les comportements observés dans une étude pour une population donnée reflètent ce qu'on observe en milieu naturel?

L'une de ces critiques concerne la simplicité et la non-ambiguïté des stimuli utilisés (Balsam et Gallistel, 2009). Cependant, l'absence d'instructions concernant la contingence de renforcement entre le SC+ et le SI amène une certaine ambiguïté. De plus, comme il est le cas dans le paradigme *Screaming lady*, la ressemblance entre le SC+ et le SC- nécessite la discrimination des dimensions menaçante et sécuritaire entre les stimuli. L'altération de cette capacité est reconnue dans les troubles anxieux et elle est d'intérêt clinique puisqu'elle est associée à la propension des patients à généraliser leurs réponses de peur (Lissek *et al.*, 2005). Par ailleurs, la simplicité des stimuli utilisés et des associations aversives induites peut être représentative des apprentissages de peur faits par un individu dans son quotidien. En somme, il est certain que le contexte

expérimental peut diminuer la validité écologique des résultats et conclusions tirées de ces paradigmes de conditionnement. Toutefois, il permet de contrôler pour plusieurs variables confondantes (Lissek *et al.*, 2005) et, à notre connaissance, l'utilisation conjointe de tâches de conditionnement différentiel et d'extinction de la peur demeure le meilleur choix pour étudier les différences individuelles dans le traitement, l'acquisition et l'inhibition de la peur.

Dans l'optique d'améliorer la validité écologique du paradigme et d'explorer l'efficacité de la régulation émotionnelle des participants, le paradigme *Screaming lady* pourrait être bonifié. Concernant les mesures faites, certains auteurs suggèrent que les indices de peur typiques (p. ex., niveaux subjectif de peur et réponses électrodermiques) ne permettent pas d'étudier l'importante composante motivationnelle derrière l'émotion de peur (Beckers, Krypotos, Boddez, Effting et Kindt, 2013). Quand un individu ressent une émotion, cela vient avec une disposition à prendre action. Pour la peur, les comportements d'évitement et de fuite sont centraux. D'ailleurs, la présence de ces comportements constitue un critère diagnostique pour plusieurs troubles anxieux et l'évitement contribue au maintien de l'anxiété. En réponse à cette limite, certaines études inclus une nouvelle sous-tâche, présentée après la phase de conditionnement. Durant cette tâche, le participant est invité à naviguer entre les stimuli conditionnés (p. ex., Grillon, Baas, Cornwell et Johnson, 2006; Krypotos, Effting, Arnaudova, Kindt et Beckers, 2014). Par exemple, dans Krypotos et collègues (2014), les stimuli sont représentés un à un et, à l'aide d'un personnage, le participant se déplace vers le stimulus et s'en éloigne. Les temps de réaction d'approche et de sortie sont utilisés afin d'inférer sur la disposition du participant à éviter d'être en présence d'un stimulus. L'ajout d'une mesure de tendance à l'action pourrait augmenter la validité écologique des conclusions tirées pour des études futures en conditionnement.

De plus, la validité écologique des tâches d'extinction est fréquemment ciblée. Bien que les interventions cliniques basées sur les principes d'extinction soient montrées comme efficaces dans le traitement des troubles anxieux, plusieurs individus sont réfractaires au traitement ou ne maintiennent pas les acquis faits en thérapie suite au traitement (voir Craske, Treanor, Conway, Zbozinek et Vervliet, 2014 pour une recension des écrits). Entre autre, l'extinction de la peur apparaît spécifique au contexte dans lequel elle a eu lieu et les émotions de peur sont fortement susceptibles de resurgir si l'élément phobique est rencontré dans un autre contexte (p. ex., quand l'individu se retrouve seul ou dans un contexte différent de la session de thérapie). Différents paramètres entourant la phase d'extinction peuvent être manipulés afin d'améliorer la validité écologique de cette tâche.

D'abord, l'ajout d'un délai entre la phase de conditionnement et la phase d'extinction peut augmenter la validité écologique. Au moment de bâtir notre devis expérimental, il était suggéré qu'une phase d'extinction suivant immédiatement la phase de conditionnement prévenait la réémergence des réponses de peur dans le temps en comparaison à une extinction différée (Myers, Ressler et Davis, 2006). Il était suggéré que cela prévenait la consolidation des apprentissages associatifs de peur en mémoire. Par contre, une récente recension des écrits suggère qu'une phase d'extinction suivant immédiatement la phase de conditionnement est d'efficacité égale ou moindre en comparaison à une phase d'extinction différée, et ce, tant chez humain et animal (Maren, 2014). En plus d'être potentiellement plus efficace, Lonsdorf et collègues (2017) soulignent que l'ajout d'un délai entre la phase de conditionnement et d'extinction aurait l'avantage de permettre la consolidation des nouveaux apprentissages associatifs avant la phase d'extinction, ce qui se rapproche des apprentissages de peur faits en milieu naturel (Lonsdorf *et al.*, 2017). Plus d'étude chez l'humain sont toutefois nécessaires afin de déterminer la durée optimale de ce délai.

Ensuite, le paradigme actuel pourrait bénéficier de l'ajout d'une phase de rappel de l'extinction ou test de rétention. Pour se faire, les stimuli conditionnés sont représentés au participant en absence du SI lors d'une seconde session d'expérimentation (p. ex., voir Britton *et al.*, 2013). Cette phase permet d'apprécier le maintien de l'extinction de la peur dans le temps ou le recouvrement spontané de réponses de peur préalablement éteintes (Hermans, Craske, Mineka et Lovibond, 2006; Lonsdorf *et al.*, 2017). Tel que mentionné, une meilleure compréhension des mécanismes sous-jacents à cette propension dans les troubles anxieux est d'intérêt clinique.

Malgré ces avantages, il n'est pas toujours possible de faire deux sessions d'expérimentation en IRMf en raison de contraintes financières et considérant le risque élevé d'attrition des participants, comme il avait été le cas pour Lau et collègues (2008). Néanmoins, certains avantages à inclure un délai entre les phases de conditionnement et d'extinction complétées dans une même session ont été démontrés. Par exemple, cela peut permettre de relever des changements dans l'activité du cerveau au repos en lien avec la consolidation des informations en mémoire (p. ex., Feng, Feng, Chen et Lei, 2014).

4.3.2.3 Condition contrôle et contraste d'intérêt

Étant la première étude à présenter des données d'imagerie obtenues à la tâche d'extinction du paradigme *Screaming lady*, le travail de recherche réalisé dans le cadre de cette thèse s'avère également être un processus de validation expérimentale. À cet égard, les recherches futures en neuroimagerie devraient considérer les limites et contraintes potentielles associées au contraste généralement utilisé dans les paradigmes de conditionnement différentiel.

Malgré ses nombreux avantages, la condition sécuritaire des paradigmes de conditionnement différentiel peut être associée à des limites méthodologiques dans une étude d'imagerie fonctionnelle. Les tâches développées pour les études en imagerie par résonance magnétique doivent minimalement inclure une condition expérimentale et une condition contrôle (Huettel, Song et McCarthy, 2004). Dans un devis factoriel, le niveau d'activation (réponses BOLD) résultant de la comparaison entre ces deux conditions est utilisé pour effectuer les analyses de groupe. En ce sens, le contraste d'intérêt du paradigme *Screaming lady* apparaît optimal puisque la nature des stimuli est équivalente, soit des photos monochromes de visages féminins d'expression neutre. De plus, il permet d'observer les réponses neuronales propres au traitement de l'émotion de peur, soit en comparant les réponses obtenues en réponse à un visage conditionné à la peur à celles obtenues à un visage d'expression neutre jamais apparié à un stimulus aversif. Dans les études de cette thèse, ce contraste a toutefois posé certaines limites méthodologiques en raison : 1) des restrictions quant aux types d'analyses pouvant être réalisés dans les logiciels d'analyse (p. ex., SPM), et 2) des types d'altérations attendues dans les troubles anxieux au regard de ces restrictions.

D'abord, et de façon non-négligeable, les logiciels comme SPM ne permettent toujours pas d'effectuer des ANOVA à mesures répétées. Par conséquent, le devis d'analyse cible l'examen des effets d'interaction entre les groupes et les différentes conditions expérimentales (p. ex., SC+ et SC-). Toutefois, il n'est pas conçu pour examiner les effets principaux à l'intérieur du même modèle (p. ex., examiner l'influence des groupes indépendamment de la nature des SCs, soit à l'ensemble des conditions expérimentales). Or, les altérations attendues dans les troubles anxieux sur les mesures subjective, physiologique et neuronale incluent les différences dans les patrons de réponse différentielle de même qu'au niveau de l'amplitude des réponses de peur (Duits *et al.*, 2015; Lissek *et al.*, 2005).

En nous limitant à ce contraste d'intérêt (SC+ en comparaison à SC-), nous négligeons la possibilité d'observer des différences quant à l'amplitude des activations entre les groupes dans nos régions d'intérêt. Pour cette raison, et basés sur nos hypothèses a priori, nous avons conduit des analyses supplémentaires pour les données d'imagerie de l'étude 2. Cela a permis de relever un effet principal du groupe pour les niveaux d'activation au sein de l'amygdale à l'extinction malgré l'absence d'effet principal du groupe à notre contraste d'intérêt.

Cette limite est également manifeste dans nos analyses de groupe au niveau des SCRs de l'étude 2. Alors que les différents groupes ont montré des réponses différentielles de peur similaires aux indices subjectif et physiologique de peur, nous avons pu noter que les jeunes anxieux manifestaient des niveaux subjectifs de peur accrus à l'ensemble des SCs. Or, notre protocole d'analyse des RED ne permettait pas de faire cette comparaison. Inhérent au logiciel d'analyse des données d'imagerie (SPM), les réponses BOLD obtenues à notre contraste d'intérêt sont comparées au niveau d'activation de base du cerveau – soit les niveaux d'activation obtenus à l'extérieur des conditions expérimentales – ce qui permet de contrôler pour la variabilité individuelle. Dans l'objectif d'uniformiser nos différents indices de peur, l'analyse des RED a également été planifiée afin de reproduire les contrôles appliqués dans les analyses d'imagerie. Les RED obtenus au SC+ et au SC- ont donc été standardisées pour chaque participant. Bien que cette standardisation permet un bon contrôle de la variabilité individuelle et n'entrave pas l'exploration des patrons de réponse différentielle de peur pour chacun des groupes, elle ne permet plus d'apprécier les différences de groupe au niveau de l'amplitude. Les contrôles disponibles à l'intérieur des logiciels permettant de faire des analyses sur les mesures physiologiques et cérébrales devraient être revus par les concepteurs et/ou considérés lors du développement de tâches expérimentales.

Enfin, nos résultats suggèrent que le contraste d'intérêt n'est peut-être pas optimal afin d'explorer les différences quant aux patrons d'activation cérébrale entre les populations témoins et anxieuses. Tel qu'observé dans l'étude 2 lors du conditionnement, l'hyperactivité de l'amygdale gauche à notre contraste d'intérêt a été associée à la fois à un patron de désactivation plus importante au stimulus sécuritaire en comparaison au stimulus menaçant, qu'à un niveau d'activation plus élevé au stimulus menaçant en comparaison au stimulus sécuritaire. De plus, nous avons observé que l'absence d'activation à notre contraste d'intérêt peut refléter des niveaux d'activation similaires à l'ensemble des conditions, de même qu'une absence d'activation à l'ensemble des conditions. Ce contraste d'intérêt pourrait, entre autres, potentiellement limiter l'examen des processus de généralisation de la peur dans les populations cliniques en comparaison à une population témoin.

Alors que les protocoles d'analyse pour les données d'imagerie considèrent généralement la condition sécuritaire comme une condition contrôle, elle ne constitue pas une condition expérimentale neutre. Tout comme pour la condition menaçante, il s'agit d'une condition expérimentale qui résulte d'un apprentissage associatif. Elle acquiert une fonction sécuritaire, car elle prédit l'absence du SI aversif. Il y a une manipulation expérimentale de conditionnement pour le SC+ et le SC-. En réponse à cette limite, certaines études ont reconcidéré la nature de la condition contrôle pour les paradigmes de conditionnement en neuroimagerie. Par exemple, une récente étude en neuroimagerie utilisant le paradigme *Screaming lady* auprès de population pédiatrique anxieuse et témoins a intégré une seconde condition contrôle (un cercle ovale) à la tâche originale (Haddad *et al.*, 2015). Toutefois, l'équivalence de cette condition contrôle est discutable et ces auteurs ont examiné les activations pour le SC+ et le SC- de manière séparée. Sur le plan statistique, le problème des comparaisons multiples est avéré. D'autres études ont plutôt modifié la condition sécuritaire du paradigme *Screaming lady* afin d'examiner les processus de généralisation de la peur chez les

jeunes (p. ex., voir Britton *et al.*, 2013; Schiele *et al.*, 2016). Les modifications apportées à ce paradigme entre les études limitent toutefois la possibilité de voir vos données reproduites. Ainsi, il serait avantageux que les études futures accordent plus d'importance à la constance sur le plan de la méthodologie (p. ex., choix de la condition contrôle, devis d'analyse, etc.).

4.3.2.4 Caractéristiques du paradigme *Screaming lady*

Enfin, certaines caractéristiques propres au paradigme utilisé dans cette thèse pourraient avoir influencé les résultats de ces études. Rappelons que le paradigme *Screaming lady* est le premier paradigme de conditionnement validé en imagerie auprès de population pédiatrique. Ce dernier a été développé dans l'optique de répondre aux contraintes éthiques et déontologiques associées à l'utilisation de stimuli aversifs chez les jeunes.

Notons d'abord que la nature des stimuli utilisés dans le paradigme *Screaming lady*, soit des visages féminins, a pu influencer les résultats de cette thèse. En effet, les données de la recherche indiquent que le sexe des participants et le sexe des visages employés comme stimuli peuvent potentiellement moduler le traitement de la peur (Kret et De Gelder, 2012; McClure, 2000). Afin d'assurer la solidité de notre méthodologie, notre laboratoire a conduit une étude comportementale s'intéressant à l'influence du sexe des stimuli et du sexe des participants sur les réponses de peur dans le contexte de tâches de conditionnement différentiel et d'extinction de la peur (Chauret *et al.*, 2014; voir Annexe 1). Pour se faire, nous avions adapté le paradigme *Screaming lady*. Au total, 117 participants (48% garçons) âgés de 10 à 17 ans ont complété des tâches de conditionnement différentiel et d'extinction de la peur présentant des visages de sexe féminin ou masculin. Nous avions démontré que les stimuli féminins suscitent

des réponses davantage comparables entre les garçons et les filles en comparaison à des stimuli masculins. Malgré le fait que l'étude 1 n'a pas reproduit les différences de sexe observées dans cette étude (c.-à-d. un conditionnement différentiel uniquement en présence de stimuli du même sexe que le participant sur la mesure physiologique), il est possible que les résultats observés à l'extinction aient été influencés par le sexe des stimuli employés dans la tâche. Bien que nos groupes soient équivalents quant au nombre de garçons et de filles, la nature des stimuli a également pu moduler les résultats de l'étude 2.

À l'étude 2, l'absence de différence de groupe à l'imagerie pour notre contraste d'intérêt lors de l'extinction demeure surprenante. En comparaison à l'étude 1 qui a relevé des différences dans le fonctionnement du circuit neuronal de la peur en fonction de l'âge et du sexe des adolescents lors de l'extinction, il est possible que la puissance statistique plus faible de l'étude 2 en regard au nombre de participants par groupe ait contribué à ce phénomène. Nos données suggèrent néanmoins que la longueur de la tâche de conditionnement et la nature du stimulus inconditionnel de peur peuvent en partie expliquer cette absence de différences entre nos groupes à l'extinction. Selon une récente recension des écrits, les tâches de conditionnement comprennent normalement entre 5 et 20 essais par condition expérimentale et la présence d'habituation sur les indices de peur constitue un critère justifiant de raccourcir la phase de conditionnement d'un paradigme (Lonsdorf *et al.*, 2017). À cet effet, notre paradigme comprend 28 essais par condition durant la phase de conditionnement. De plus, nos données montrent un effet du temps de présentation des stimuli témoignant d'une diminution de l'intensité des réponses de peur entre le début et la fin de la phase de conditionnement (pour les niveaux subjectifs de peur à l'étude 1 et 2, et pour les RED à l'étude 1). Malheureusement, ce phénomène n'avait pas été relevé lors de l'analyse de nos données pilotes. Enfin, les réponses de peur observées à l'extinction sont de faible intensité pour les indices subjectif et physiologique de peur, sans effet

du temps de présentation des stimuli chez les jeunes témoins. Par conséquent, les résultats obtenus durant la phase d'extinction ont permis de relever la persistance des réponses conditionnées de peur pour certains groupes, mais ils nous renseignent peu sur les mécanismes neuronaux sous-jacents aux processus inhibitoires de la peur chez ces jeunes. L'utilisation d'une phase de conditionnement plus courte pourrait avoir limité ce phénomène (p. ex., voir Schiele *et al.*, 2016).

En lien avec la suggestion de raccourcir la phase de conditionnement, l'utilisation d'une phase d'extinction plus longue pourrait optimiser l'étude du circuit neuronal de la peur durant l'extinction. Alors que le nombre d'événements était insuffisant pour extraire les niveaux d'activation au début et à la fin du conditionnement et de l'extinction, une telle adaptation permettrait d'examiner le déroulement temporel des niveaux d'activation au sein du circuit.

Une seconde explication potentielle à l'absence de différence de groupe à l'imagerie à l'étude 2 lors de l'extinction concerne la nature du stimulus inconditionnel. Malgré les effets observés sur les indices subjectif et physiologique de peur, il est possible que le SI du paradigme *Screaming lady* – constitué d'un visage féminin exprimant de la peur et d'un cri strident de peur – ne soit pas suffisamment aversif pour permettre d'évaluer le circuit neural de peur à l'extinction entre les jeunes témoins, à risque d'anxiété et anxieux. Tel que mentionné en introduction, ce SI répondait à différentes contraintes associées à l'exposition de populations pédiatriques à des stimuli suscitant la peur et a été validé chez les jeunes (Lau *et al.*, 2008). Pour qu'un SI soit considéré valide pour une mesure donnée, il doit susciter une réponse de peur suffisamment grande pour ne pas que les participants s'y habituent au cours de la phase d'acquisition et ainsi permettre l'évaluation des processus d'extinction de la peur (Lau et Waters, 2016; Pine *et al.*, 2009). Tel que proposé par LeDoux et Pine (2016), le circuit responsable pour l'expression des émotions de peur impliquerait les régions corticales, alors que les

réponses subjectives et physiologiques à la menace reposeraient sur les régions sous-corticales (LeDoux et Pine, 2016). Comme l'extinction des réponses subjectives et physiologiques de peur semble avoir eu lieu au conditionnement chez les jeunes témoins en comparaison aux autres groupes, notre paradigme a pu limiter la probabilité d'observer des effets de groupe dans le CPF à l'extinction.

4.3.3 Implications pour les interventions et la prévention des troubles anxieux

Dans une perspective clinique, il est intéressant de noter que nos résultats ont permis de mettre en lumière l'influence de la maturation, du sexe des jeunes et de la présence d'un trouble d'anxiété ou d'un facteur de risque parental aux troubles anxieux sur les circuits neuronaux impliqués dans la régulation émotionnelle à l'adolescence. En effet, nos résultats suggèrent des altérations dans le recrutement des structures associées à l'usage de stratégies de régulation émotionnelle et cognitive en lien avec ces facteurs.

Considérant l'importante prévalence des troubles anxieux à l'adolescence, des interventions préventives doivent être mises de l'avant afin de réduire l'émergence de ces troubles chez les jeunes, et particulièrement chez ceux présentant un facteur de risque aux troubles anxieux. Nos résultats ont montré une altération des patrons de réponse, ou la présence de mécanismes de compensation à l'anxiété, à l'un ou plusieurs des indices révélateurs des capacités de régulation émotionnelle et d'adaptation comportementale chez les adolescents plus jeunes, les garçons en général, les filles plus vieilles et les jeunes à risque parental d'anxiété. À l'exception des adolescents plus jeunes, ces sous-groupes ont toutefois montré une extinction efficace des réponses de peur sur la majorité des mesures.

L’extinction des réponses de peur représente le principe central aux interventions d’approche cognitivo-comportementale (Craske, Kircanski, *et al.*, 2008). En ce sens, la capacité à faire l’extinction des réponses physiologiques de peur a été identifiée comme prédicteur de l’efficacité des thérapies cognitivo-comportementales chez les jeunes anxieux (Waters et Pine, 2016). Cela porte à croire que les jeunes en bonne santé mentale, mais présentant des facteurs de risque à l’émergence des troubles anxieux seraient de bons candidats pour participer à des programmes de prévention.

Appuyant cette suggestion, un programme d’intervention d’approche cognitivo-comportementale de huit semaines a d’ailleurs montré des résultats très positifs chez des jeunes à risque parental d’anxiété (Ginsburg, 2009). En effet, aucun des jeunes ayant suivi le programme de prévention n’avait développé de trouble d’anxiété un an après l’intervention en comparaison à 30% des jeunes à risque placés sur une liste d’attente. L’efficacité des programmes de prévention offerts à l’ensemble des jeunes en milieu scolaire serait toutefois discutable (Gosselin et Turgeon, 2015). Par conséquent, Gosselin et Turgeon (2015) recommandent que les programmes de préventions doivent cibler des jeunes présentant des facteurs de risque aux troubles anxieux (p. ex., tempérament inhibé, anxiété ou pratique parentale, etc.) plutôt que de l’offrir de manière universelle en milieu scolaire. L’étude 2 révèle également qu’une persévérence des réponses de peur à l’extinction sur l’indice physiologique de peur (réponses électrodermiques) est présente chez les jeunes à risque parental d’anxiété et chez les jeunes anxieux. Ce type de marqueur pourrait également permettre de cibler les jeunes pouvant bénéficier de tels programmes à faible coût.

En comparaison aux participants plus vieux, les adolescents plus jeunes, particulièrement les garçons, ont manifesté la persistance de leurs réponses physiologique et/ou cérébrale de peur à l’extinction. Ces résultats suggèrent que le jeune âge des patients devrait être pris en compte lors de la prise en charge de ces

derniers dans un processus thérapeutique ou de prévention aux troubles anxieux. Bien qu'une méta-analyse récente n'ait pas relevé de relation entre l'âge ou du sexe des jeunes et l'efficacité des thérapies cognitivo-comportementales (Bennett *et al.*, 2013), ces facteurs peuvent néanmoins être pris en compte dans le développement et le choix des programmes de prévention.

Dans cette optique, plusieurs groupes s'intéressent à la possibilité d'offrir des programmes basés sur la pleine conscience en milieu scolaire, soit des interventions d'approche cognitivo-comportementale de la troisième vague. L'un des intérêts pour offrir des interventions basées sur la pleine conscience à des populations pédiatriques viendrait de la curiosité naturelle des jeunes à apprendre et mémoriser l'information lorsqu'elle est associée à des stimuli sensoriels (Gosselin et Turgeon, 2015). Par ailleurs, la participation préalable à un programme d'intervention basé sur la pleine conscience améliorerait la capacité de restructuration cognitive chez les adultes présentant des symptômes d'anxiété et de dépression (Troy, Shallcross, Davis et Mauss, 2013). Nos résultats paraissent appuyer ces initiatives considérant le désavantage de différents sous-groupes d'adolescents à recruter les structures impliqués dans les processus cognitifs de la régulation des émotions. La participation à ces programmes pourrait ainsi favoriser un traitement descendant efficace en lien avec la régulation émotionnelle et la conscience des états émotionnels.

Par ailleurs, une récente recension des écrits de Turgeon et Gosselin (2015) a relevé plusieurs approches d'intervention prometteuses visant la prévention des troubles anxieux chez les jeunes (Turgeon et Gosselin, 2015). Plusieurs équipes de recherche québécoises, comme le Centre d'études sur le stress humain dirigé par Dre Sonia Lupien ou le Laboratoire de recherche sur la santé mentale des jeunes en contexte scolaire dirigé par Diane Marcotte, ont bâti des programmes de prévention ciblant les troubles intérieurisés pour les jeunes d'âge scolaire (p. ex., voir Bouchard, Gervais,

Gagnier et Loranger, 2013; Plusquellec *et al.*, 2015; Poirier, Marcotte, Joly et Fortin, 2013). Ces derniers sont disponibles pour les enseignants, intervenants ou parents sous forme de manuels ou de formations.

Malgré le fait que Turgeon et Gosselin (2015) aient formulé plusieurs recommandations quant aux types de programmes de prévention à privilégier, le système d'éducation du Québec n'est pas pourvu d'une structure systématique visant la validation des programmes de prévention développés au Québec ou l'application des recommandations basées sur les données probantes dès le plus jeune âge. Tel qu'expérimenté dans le cadre du recrutement des jeunes ayant participé aux études de cette thèse, l'initiative de participer aux projets de recherche est dépendante des commissions scolaires ou du conseil d'administration des écoles. Ensuite, la participation des établissements dépend de la collaboration des enseignants ou intervenants. Cette collaboration est bien entendue dépendante des conditions dans lesquelles ils œuvrent, ce qui inclut la charge étudiante, les ressources nécessaires pour la formation, la libération de plages horaires pour offrir le programme, etc. Il en va de même pour les programmes d'intervention précoce. Une méta-analyse souligne d'ailleurs l'importance de la collaboration des enseignants et du support offert à ces derniers dans l'efficacité des *programmes d'apprentissage socio-émotionnel* (Durlak, Weissberg, Dymnicki, Taylor et Schellinger, 2011).

Malheureusement, au Québec, nous sommes plutôt témoins de coupures significatives en éducation et les investissements pour les interventions psychosociales sont insuffisants. Or, nos données mettent en évidence la présence de processus pathologiques chez les jeunes à risque d'anxiété, justifiant la mise en application de programme de prévention tôt dans le développement afin d'en prévenir l'émergence. Cette question est d'intérêt pour la santé publique.

CONCLUSION

La présente thèse contribue à l'avancement des connaissances dans le domaine des neurosciences s'intéressant au processus de régulation des émotions. Précisément, nous avons étudié l'influence du développement, des troubles anxieux et du risque parental de développer un trouble d'anxiété sur les réponses subjectives, physiologiques et neuronales de peur. Pour se faire, des jeunes en bonne santé mentale, à risque parental de développer un trouble d'anxiété et des jeunes anxieux ont complété des tâches de conditionnement différentiel et d'extinction de la peur dans un contexte d'imagerie par résonance magnétique. Les études réalisées dans le cadre de cette thèse sont des travaux originaux.

Dans un premier temps, nous avons non seulement démontré que l'âge et le sexe des jeunes influencent les patrons de réponse subjective, physiologique et neuronale de peur, mais aussi que ces deux facteurs interagissent au cours de l'adolescence. De manière intéressante, la phase de conditionnement de la peur a principalement relevé des différences entre les sexes, suggérant que les garçons requièrent un traitement descendant plus important afin de réguler leurs réponses comportementales et émotionnelles de peur en comparaison aux filles. L'extinction a plutôt mis en évidence que l'avancement en âge est associé à une diminution des RED et des niveaux d'activation dans le CPF ventro-latéral et l'amygdale (niveau tendance). Ces résultats soulignent que l'immaturité des processus impliqués dans traitement descendant contribue à la persistance des réponses physiologiques et neuronales de peur au début de l'adolescence. Cliniquement, en regard à des mécanismes de régulation émotionnelle immatures ou moins efficaces, les résultats de cette étude suggèrent que la survenue d'événements stressants au début de l'adolescence ou chez les garçons pourrait augmenter le risque d'altérations sur le plan comportemental ou émotionnel.

Par ailleurs, nous avons observé que les changements liés à l'âge dans les patrons d'activation du CPF ventral différaient entre les sexes lors du conditionnement et de l'extinction. Ceci suggère que le rôle fonctionnel de certaines régions du CPF diffère entre les sexes au cours de l'adolescence et que la maturation du CPF se produit à un rythme différent chez les adolescents et les adolescentes.

Nous avons ensuite démontré, pour une première fois au sein d'une même étude, que les patrons de réponse subjective, physiologique et neuronale permettent de distinguer les jeunes souffrant actuellement d'un trouble d'anxiété, les jeunes à risque familial de développer un trouble d'anxiété et les jeunes en bonne santé mentale dont les parents ne présentent pas d'antécédents psychiatriques. D'abord, cette étude appuie la présence d'un traitement descendant dans le circuit neuronal de la peur chez les adolescents en bonne santé mentale, soit de mécanismes de régulation du CPF sur la réactivité de l'amygdale en réponse à la menace. De plus, tel qu'observé dans la littérature chez l'adulte, les troubles anxieux pédiatriques paraissent associés à des réponses accrues aux informations menaçantes et à un déficit des processus inhibiteurs en présence d'informations sécuritaires. La persistance des réponses de peur subjective, physiologique et neuronale apparaît également propre à la présence d'un trouble d'anxiété chez les adolescents. D'intérêt clinique, cette étude a permis d'identifier des marqueurs de résilience aux troubles anxieux pédiatriques dans l'amygdale et le CPF dorso-latéral des jeunes à risque d'anxiété. Néanmoins, cette étude met en lumière certaines altérations dans les mécanismes sous-jacents à la régulation émotionnelle chez les jeunes à risque familial d'anxiété. Une reproduction de ces résultats demeure nécessaire et il est à noter qu'un suivi longitudinal de ces jeunes permettrait de mieux circonscrire les marqueurs de risque et de résilience aux troubles anxieux. Enfin, à l'égard de nos résultats, un meilleur recrutement des régions dorsale du CCA, ventro-latérale et dorso-latérale dans le CPF en réponse à la menace pourrait représenter des cibles potentielles pour de futures études cliniques.

En définitive, les résultats de cette thèse justifient la pertinence de s'intéresser aux populations présentant des facteurs de risque aux troubles psychiatriques, incluant les adolescents en général et les jeunes à risque familial de développer un trouble d'anxiété. Agir en amont, soit en offrant des programmes de prévention chez les jeunes présentant des facteurs de risque aux troubles anxieux, aurait l'avantage d'en prévenir l'émergence.

ANNEXE A

Article : The conditioning and extinction of fear in youth: What's sex got to do with it?

Biological Psychology 100 (2014) 97–105



The conditioning and extinction of fear in youths: What's sex got to do with it?



Mélyss Chauret^{a,b,1}, Valérie La Buissonnière-Ariza^{a,c,d,1}, Vickie Lamoureux Tremblay^{a,c,d}, Sabrina Suffren^{a,c,d}, Alice Servonnet^a, Daniel S. Pine^e, Françoise S. Maheu^{a,d,f,*}

^a Research Center of the Ste-Justine University Hospital, 3175 Chemin de la Côte-Sainte-Catherine, Montréal, Québec H3T 1C5, Canada

^b Department of Psychology, University of Quebec in Montréal, C.P. 8888 succ. Centre-ville, Montréal, Québec H3C 3P8, Canada

^c Department of Psychology, University of Montréal, 90 avenue Vincent d'Indy, Montréal, Québec H2V 2B9, Canada

^d Centre de recherche en neuropsychologie et cognition (CERNEC), University of Montréal, Pavillon Marie-Victorin, Department of Psychology, C.P. 6128

succ. Centre-Ville, Montréal, Québec H3C 3J7, Canada

^e National Institute of Mental Health USA, Mood and Anxiety Disorders Program, 15K North Drive, MSC-2670, Bethesda, MD 20892-2670, United States

^f Department of Psychiatry, University of Montréal, C.P. 6128 succ. Centre-ville, Montréal, Québec H3C 3J7, Canada

article info

Article history:

Received 14 January 2014

Accepted 4 June 2014

Available online 11 June 2014

Keywords:

Sex

Gender

Youth

Fear conditioning

Fear extinction

Skin conductance

abstract

Adult work shows differences in emotional processing influenced by sexes of both the viewer and expresser of facial expressions. We investigated this in 120 healthy youths (57 boys; 10–17 years old) randomly assigned to fear conditioning and extinction tasks using either neutral male or female faces as the conditioned threat and safety cues, and a fearful face paired with a shrieking scream as the unconditioned stimulus. Fear ratings and skin conductance responses (SCRs) were assessed. Male faces triggered increased fear ratings in all participants during conditioning and extinction. Greater differential SCRs were observed in boys viewing male faces and in girls viewing female faces during conditioning. During extinction, differential SCR findings remained significant in boys viewing male faces. Our findings demonstrate how sex of participant and sex of target interact to shape fear responses in youths, and how the type of measure may lead to distinct profiles of fear responses.

© 2014 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

A wealth of work performed in adults reports that sex may influence emotional processing. Not only are there differences in the way men and women recognize and process emotions, there are also differences in the way the sex of facial targets used in tasks may modulate the analysis of emotional cues (Kret & De Gelder, 2012; Kring & Gordon, 1998; Pattwell, Lee, & Casey, 2013). Little is known about the influence sexes of participants and targets may have on emotional processing in younger population. In the current study, we aim at better understanding the influence of sex of participant and sex of target on fear conditioning and extinction in youths, as these tasks are often used to study emotions and emotion-related brain function in healthy and psychiatric paediatric populations.

Fear conditioning refers to the process by which a neutral stimulus is paired with an aversive unconditional stimulus (US; e.g. electric shocks), becoming a conditioned stimulus (CS+) eliciting a conditioned fear response when presented independently of the US. In humans, this response is usually measured with subjective fear ratings and/or skin conductance responses (SCR) (Lissek et al., 2005). Fear extinction, in comparison, refers to the diminution of the fear response after repeated presentation of the CS+ without the US. In discrimination fear conditioning and extinction, fear responses to the CS+ are compared to fear responses to a CS never paired with the US (CS-), which serves as a safety signal.

When using such classical fear conditioning and extinction paradigms in rodents, males show greater fear conditioning and more resistance to fear extinction than females, differences that emerge around puberty, presumably due to effects of sex hormones (Dalla & Shors, 2009). In human youths, no prior work examined sex differences during fear conditioning and extinction; however, tasks using intrinsically evocative faces were employed. Findings from this work report mixed observations. An important amount of studies demonstrated that female children and adolescents are more negatively aroused by threatening faces, as well as faster and

* Corresponding author at: Research Centre of the Ste-Justine University Hospital, 3175 Côte Ste-Catherine, Montréal, Québec H3T 1C5, Canada.

Tel.: +1 514 345 4931 x3450; fax: +1 514 345 4801.

E-mail address: françoise.maheu@umontreal.ca (F.S. Maheu).

¹ These authors contributed equally to the accomplishment of this work.

more accurate in labelling and recognizing these cues, compared to male children and adolescents (Lee et al., 2013; see reviews by Kret & De Gelder, 2012; McClure, 2000). Some other work, however, did not observe sex differences in emotional processing, neither in child nor adolescent samples (De Sonneville et al., 2002; Herba, Landau, Russell, Ecker, & Phillips, 2006; Kret & De Gelder, 2012; McClure, 2000; Thomas, De Bellis, Graham, & LaBar, 2007; Vicari, Reilly, Pasqualetti, Vizzotto, & Caltagirone, 2000). In adults, conflicting findings are also observed. Women are shown to rate the CS+ and the US as more distressing and unpleasant than men during fear conditioning and extinction (Forsyth & Eifert, 1998; Kelly & Forsyth, 2007). Increased fear ratings of pain during movement-related conditioning are also observed in women relative to men (Mulders, Vansteenwegen, & Vlaeyen, 2012). When using physiological responses (SCRs, brain activation), however, men have often been reported as more physiologically reactive during the processing of threatening stimuli – especially male facial cues – compared to women. These findings were interpreted in an evolutionary perspective, with men preparing defence responses towards other threatening rival males, in relation with reproduction and survival (Kret & De Gelder, 2012; Milad et al., 2006). Regarding fear conditioning specifically, physiological data are less clear-cut as some findings show greater SCRs to facial threat cues in men relative to women (Dimberg & Öhman, 1996), whereas other work report similar SCRs to facial threat cues in both men and women (Kret & De Gelder, 2012; Navarrete et al., 2009).

Concerning the influence sex of facial targets may have on emotional processing, threatening male facial expressions (anger, fear) have consistently been demonstrated to activate greater fearful responses than threatening female facial expressions. This was observed in both youths and adults (Aguado, García-Gutiérrez, & Serrano-Pedraza, 2009; Becker, Kenrick, Neuberg, Blackwell, & Smith, 2007; Egger et al., 2011; Goos & Silverman, 2002; Hess, Blairy, & Kleck, 1997; Navarrete et al., 2009; Seidel, Habel, Kirschner, Gur, & Derntl, 2010).

In the current study, we aimed at examining, firstly, the influence of sex of participants, and secondly, the influence of sex of target, on fear learning and extinction in boys and girls aged 10–17 years old. To reach this goal, we used a discrimination fear conditioning and extinction paradigm recently developed by Lau and collaborators (Lau et al., 2008, 2011). This unique paradigm uses a paediatrically safe US shown to be as efficient as the US usually employed in animals and adults, electric shocks, which may not be used in youths due to ethical considerations. Head shots of two different actresses constitute the CS+ and CS− (neutral facial expressions) and the US is constituted of the CS+ actress's picture depicting a fearful facial expression, which is simultaneously presented with a shrieking female scream. Hence, here, we capitalized on the intrinsic aversiveness of witnessing fear in others. With this task, Lau and collaborators were successful in triggering fear acquisition and extinction, as measured through fear ratings and SCRs in healthy and anxious youths (Lau et al., 2008, 2011). However, the influence of sexes of participants and targets was not measured in these previous studies.

Taking these two variables into account, and based on the above mentioned findings (especially those concerning human youths), we hypothesized that during conditioning, (1) boys and girls would show differential learning, manifested as greater fear evoked by the CS+ vs. CS−, (2) girls would show greater overall fear responses (CS+ and CS−) compared to boys, and (3) male fearful facial expressions would trigger greater fear responses in both sexes compared to female faces. During extinction, both boys and girls should extinguish fear, with levels of fear responses being similar for both the CS+ and CS−. Overall fear responses (CS+ and CS−) should remain higher in girls compared to boys, and for male faces relative to female faces in both sexes.

2. Method

2.1. Participants

A total of 120 healthy participants completed the study. Participants ranged in age from 10 to 17 years. Exclusion criteria for participation in the study were any type of past or present mental disorders, medical illness and use of medication as assessed by self-report in youths and one of their parents. Subjects were recruited in community centres (e.g., libraries, day camps) as well as schools of the Montreal greater area using flyers. The study protocol was approved by the Research Ethics Boards of the CHU Ste-Justine, Montreal, Canada. Participants and their parents gave informed assent and consent, respectively, and youths were compensated for their participation. Of the initial 120 participants recruited, two abandoned before completing the study, and data for one participant were lost due to technical problems. Hence, analyses were carried on 117 youths, 56 boys (mean age = 14.05 ± 2.11) and 61 girls (mean age = 13.77 ± 1.93).

2.2. Experimental design

The paradigm lasted 17 min and comprised two phases: a fear conditioning phase and a fear extinction phase (Lau et al., 2008, 2011). During each phase, participants saw head shots of individuals presenting neutral emotional expressions. These photos were selected from the NimStim Set of Facial Expressions (Tottenham et al., 2009). One individual was randomly selected to serve as the conditioned stimulus (CS+) for each participant, whereas the other served as the CS− (safety signal). During conditioning, the CS+ was paired with the US on 50% of trials. Because fear conditioning is a process inducing a fear response that tends to naturally decrease over time, a partial reinforcement contingency ratio was used to prevent habituation to the US (McKintosh, 1974). The US was constituted of the photo of the same actor/actress selected for the CS+, but depicting a fearful expression and presented simultaneously with a 90 dB shrieking male or female scream. Participants were not aware of the CS+–US association prior to the experiment. The other actor/actress served as a conditioned stimulus unpaired (CS−) with the aversive US. In the present study, 49 participants (24 boys, 25 girls) saw photos of males posing as the CS+ and CS−, while 68 participants (32 boys, 36 girls) saw photos of females posing as the CS+ and CS−. Four groups were constituted: Group 1 – boys viewing male facial expressions; Group 2 – girls viewing male facial expressions; Group 3 – boys viewing female facial expressions; Group 4 – girls viewing female facial expressions. During extinction, task procedures were identical to that of the conditioning session except that no US were presented, and only 14 CS+ unpaired and 14 CS− were shown.

Fear ratings and SCRs served as the behavioural dependent measures, i.e., the fear responses to the CS+ and CS− during conditioning and extinction. Fear ratings were performed during each presentation of the photographs (CS+ before appearance of US, CS−), in both the conditioning and extinction phases (Fig. 1). Participants were asked to indicate on a 5-point Likert scale the degree to which they felt afraid when viewing the actor/actress in the CS+ and CS− photos (Are you afraid? 1 = not at all, 5 = extremely). Fear ratings were recorded with a right hand-held button response box developed to allow for a graded range of responses (Current designs, Philadelphia).

Overall, 84 stimuli were presented (Fig. 1). Conditioning trials ($n=56$) comprised one of the three events: CS+ paired ($n=14$), CS+ unpaired ($n=14$) or CS− stimuli ($n=28$). The CS+ paired events consisted of the presentation of a neutral face stimulus (3-s), a rating response (3-s), and a fearful face stimulus (1.1-s) paired with the auditory stimulus (1-s). The CS+ unpaired and CS− events consisted of the presentation of the neutral face stimulus (3-s), followed by the rating response (3-s). Events were presented for durations of 6 (CS+ unpaired and CS−) or 7.1 (CS+ unpaired)s with inter-stimulus intervals of 3, 4, 5, 6, 8, 10 or 12 s. During extinction, 14 CS+ unpaired (3 s–face presentation, 3 s–rating response) and 14 CS− (3 s–face presentation, 3 s–rating response) were shown. Trials were presented in a pseudorandom order and the assignment of actors or actresses (either blond or brown hair) to CS-type (CS+, CS−) was counterbalanced across participants.

Before testing, participants were familiarized with the discrimination conditioning and extinction tasks to ensure understanding of picture rating. The pictures presented during the practice session were different from the ones used during the actual fear conditioning and extinction paradigm to prevent habituation to the CS+, US and CS−. Before practice and testing sessions, participants were told they would see two different images and hear sounds, but no details were given on the images or sounds. Visual and auditory stimuli were presented through a laptop computer using E-Prime software (PST, Inc., Pittsburgh, PA) and headphones were placed on the ears of the participants.

Following completion of the conditioning and extinction tasks, photos of the actors or actresses used for the CS+ and CS−, and depicting a neutral facial expression, were presented again to participants, who were asked to rate their fear levels on the 5-point Likert scale one last time. During this post-experiment interview, participants were also debriefed and asked about their contingency awareness of the CS-US relationship. Specifically, youths were asked if the blond- and/or brown-haired actor/actress screamed. Contingency awareness (1 = yes, 0 = no) was granted if participants correctly identified which actor/actress had been paired with the scream (CS+), and which represented the safety signal (CS−).

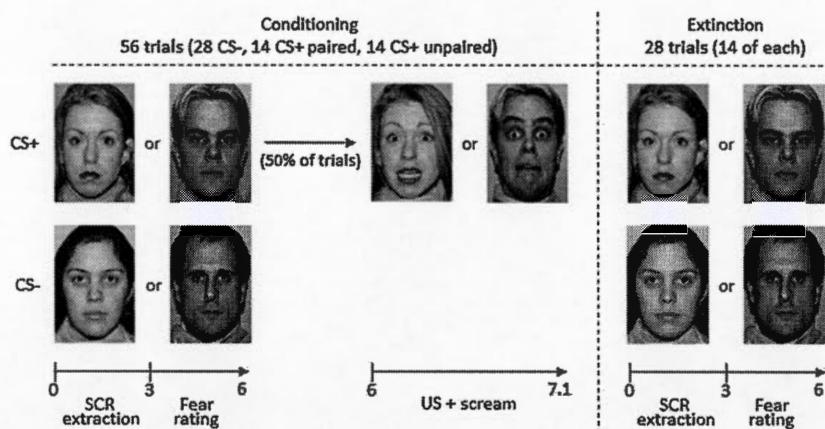


Fig. 1. A schematic depiction of the fear conditioning and extinction tasks using female and male facial cues. CS+: conditioned stimulus, CS-: safety cue, US: unconditioned stimulus.

2.3. Physiological measurements

Skin conductance, an index of sympathetic nervous system activity, was used to measure physiological responses to the fear-related (CS+) and safe (CS-) cues during fear conditioning and extinction. Skin conductance responses were recorded using non-invasive procedures, i.e., two 10-mm EDA isotonic gel radio-translucent electrodes placed on the plantar surface of the right foot of participants. Collection and preprocessing of the SCR data were performed according to Dubé et al. (2009). Hence, physiological data were amplified, digitized, and recorded at 1000 Hz using a computerized data acquisition system (MP150-BIOPAC System), and SCR analyses were performed using Acknowledge Analysis Software (version 4.2 BIOPAC). Preprocessing of the data included 500 ms mean smoothing, 1 s delay signal subtraction, and replacement of negative values by 0 (Dubé et al., 2009). The area under the differential curve was extracted for a 3 s window following cue onset, delayed by 1–3 s to account for the latency of the SCR, for each stimulus presented (CS+ and CS-) in every participant. This index, reflecting the amplitude of the SCR, is highly sensitive to rapid increases in phasic skin conductance (positive slope; Dawson, Schell, & Filion, 2000). The extracted area under the differential curve was limited to the first 3 s following cue onset in order to avoid contamination with skin conductance activity triggered by the motor response performed during stimulus rating, which occurred in the last 3 s segment of each stimulus presentation (cf. Fig. 1).

2.3.1. Primary analysis

Because high variability characterizes SCRs from one event to the other in each participant, amplitude of the SCRs was standardized within each subject, for both the conditioning and extinction phases, using Z-transformations. Means were calculated over SCRs during both the CS+ and CS- events, separately for the conditioning and extinction phases. This allowed for statistical analysis comparing SCRs to the CS+ vs. CS- within each group, during conditioning as well as extinction.

2.3.2. Secondary analysis

Because absence of differential conditioning (CS+>CS-) in two of the groups (boys viewing female faces and girls viewing male faces) was observed (cf. Section 3), we proceeded in calculating the number of significant SCRs to both the CS+ and CS- in each participant of all four groups. This was done in order to determine if similar levels of physiological reactivity were triggered by the stimuli (CS+ and CS-), or if the absence of differential conditioning in these two groups was due to an absence of physiological reactivity and thus, of fear learning. A participant's SCRs were considered significant if they were two times larger (and thus, presumably in reaction to the CS+ and CS- events) than his "noise-level" (i.e., non-significant) SCRs. The noise-level SCR was determined based on the rest period occurring before the onset of the conditioning task. Specifically, within the 6 s segment before the end of the rest period, the amplitude of the SCR was extracted for a 3 s window, in each participant. The significant SCRs, thus personalized for every youth, were coded 1, and noise-level (non-significant) SCRs were coded 0. For every participant, the sum of significant SCRs was calculated separately for the CS+ and CS- events, and separately for the conditioning and extinction phases.

2.4. Data analyses

Demographic, behavioural and physiological data analyses were performed using SPSS 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

2.4.1. Demographic characteristic data

Demographic characteristic data of participants met sphericity and normality assumptions in the four groups. To investigate whether an equal number of male and female facial expressions were viewed by both boys and girls, and to determine if an equal number of boys and girls were evaluated, chi-squares for quantitative measures were used. Age of participants was compared between the four groups using a one-way analysis of variance (ANOVA).

2.4.2. Behavioural and physiological measures

Sphericity was met for both the fear ratings and SCRs, but normality was not met only for the SCRs. Subjective fear rating data were therefore log transformed. Subjective fear ratings, SCR amplitude data and number of significant SCRs were analysed in distinct ANOVAs, and conditioning and extinction phases were analysed separately. Four-way repeated-measures ANOVAs with sex of participants (boys vs. girls) and sex of target (male vs. female faces) as between-subjects factors, and CS-type (CS+, CS-) and time of cue presentation (early vs. late; for conditioning, early: 14 first cues, late: 14 last cues; for extinction, early: 7 first cues, late: 7 last cues) as the within-subjects factor were conducted on the dependent variables subjective fear ratings and SCRs. For the number of significant SCR data, the pattern of results was not affected by the factor time of cue presentation, in both the conditioning and extinction phases. Therefore, the results presented are based on ANOVAs with two between-subjects factors (sex of participants, sex of target) and one within-subjects factor (CS-type). Post hoc comparisons performed on significant ANOVA findings were done using Tukey group comparisons test at an alpha level of 0.05.

3. Results

3.1. Demographic characteristics

The final sample consisted of 117 youths: 24 boys viewing male faces (mean age = 13.71 ± 2.26), 25 girls viewing male faces (mean age = 13.96 ± 2.07), 32 boys viewing female faces (mean age = 14.31 ± 2.01), 36 girls viewing female faces (mean age = 13.64 ± 1.84). An equal number of male and female facial expressions were seen by boys, as well as by girls ($\chi^2 = .04, p = .83$). Groups did not differ in terms of age ($F_{3,116} = 0.72, p = .54$).

3.2. Behavioural and physiological measures

Fear ratings and SCRs were unrelated (all $r_s < .19$, all $p > .05$). Means and standard deviations of fear ratings and SCRs to the CS+ and CS- during conditioning and extinction are displayed in Table 1.

3.2.1. Fear ratings

Eight participants presented multivariate outlier data to both the CS+ and CS- (unusual pattern of responses – i.e., much higher scores – compared to the mean CS+ and CS- scores of their

Table 1

Means and standard deviations of fear ratings and skin conductance responses to the CS+ and CS- during conditioning and extinction.

Variable	Conditioning				Extinction											
	CS+		CS-		CS+		CS-									
Ratings, mean (SD)																
Male faces																
Early																
Boys	2.54	(0.92)	2.06	(0.71)	2.17	(1.03)	1.38	(0.51)								
Girls	3.11	(1.10)	2.20	(0.76)	2.65	(1.25)	1.61	(0.68)								
Late																
Boys	2.53	(1.30)	1.61	(0.55)	1.79	(0.83)	1.30	(0.42)								
Girls	2.98	(1.16)	1.79	(0.66)	2.43	(1.21)	1.55	(0.55)								
Mean																
Boys	2.54	(1.06)	1.83	(0.59)	1.98	(0.90)	1.34	(0.44)								
Girls	3.04	(1.11)	1.99	(0.68)	2.54	(1.21)	1.58	(0.55)								
Female faces																
Early																
Boys	2.07	(0.94)	1.66	(0.73)	1.90	(1.12)	1.26	(0.50)								
Girls	2.22	(1.05)	1.86	(0.95)	1.76	(0.90)	1.58	(0.82)								
Late																
Boys	2.00	(1.14)	1.32	(0.51)	1.60	(0.88)	1.33	(0.60)								
Girls	1.97	(0.92)	1.63	(0.94)	1.55	(0.71)	1.39	(0.56)								
Mean																
Boys	2.03	(1.01)	1.49	(0.58)	1.75	(0.97)	1.30	(0.53)								
Girls	2.09	(0.97)	1.75	(0.92)	1.66	(0.79)	1.48	(0.67)								
SCR, mean (SD)																
Male faces																
Early																
Boys	.30	(.24)	-.07	(.28)	.17	(.45)	-.09	(.26)								
Girls	.13	(.34)	.11	(.28)	-.001	(.36)	-.006	(.34)								
Late																
Boys	-.02	(.24)	-.22	(.23)	.007	(.34)	-.09	(.36)								
Girls	-.11	(.24)	-.12	(.27)	-.12	(.22)	.12	(.28)								
Mean																
Boys	.14	(.17)	-.14	(.17)	.09	(.20)	-.09	(.20)								
Girls	.007	(.20)	-.007	(.20)	-.06	(.17)	.06	(.17)								
Female faces																
Early																
Boys	.14	(.32)	.08	(.33)	-.04	(.35)	.11	(.37)								
Girls	.21	(.32)	.02	(.31)	.08	(.36)	-.02	(.43)								
Late																
Boys	-.11	(.26)	-.10	(.26)	-.006	(.36)	-.06	(.31)								
Girls	-.08	(.26)	-.15	(.23)	-.01	(.37)	-.09	(.33)								
Mean																
Boys	.01	(.15)	-.01	(.15)	-.02	(.19)	.02	(.13)								
Girls	.07	(.18)	-.07	(.18)	.04	(.24)	-.04	(.24)								

Note: SD = standard deviation.

respective group; as per Achim, 2012), and were rejected from the subjective fear ratings analysis; hence, analyses were performed on 109 participants. During conditioning, there were significant main effects of CS-type ($F_{1,105} = 84.00$, $p < .001$; $\Delta^2 = .44$) and time of cue presentation ($F_{1,105} = 55.00$, $p < .001$; $\Delta^2 = .34$), which were subsumed by a significant two-way interaction of CS-type \times time of cue presentation ($F_{1,105} = 16.09$, $p < .001$; $\Delta^2 = .13$). Post hoc analyses showed that subjective fear ratings were higher for the CS+ during early compared to late conditioning ($p < .001$; Fig. 2A). No early vs. late differences in CS- ratings were observed ($p > .05$). The ANOVA also revealed a significant main effect for sex of target, with greater fear ratings to the male faces compared to female faces ($F_{1,105} = 11.67$, $p = .001$; $\Delta^2 = .10$; Fig. 2B). No main effect of sex of participants ($F_{1,105} = 2.40$, $p = .12$), and no other two- or three-way interactions (all $F_{1,105} < 3.25$; all $p > .07$) were observed.

During extinction, there were main effects for CS-type ($F_{1,105} = 61.65$, $p < .001$, $\Delta^2 = .37$) and time of cue presentation ($F_{1,105} = 23.47$, $p < .001$; $\Delta^2 = .18$), as well as a CS-type \times time of cue presentation interaction ($F_{1,105} = 16.17$, $p < .001$; $\Delta^2 = .13$), which were subsumed by a CS-type \times time of cue presentation \times sex of participants interaction ($F_{1,105} = 4.68$, $p = .03$; $\Delta^2 = .04$). Summarized post hoc findings show greater differential fear learning (CS+ vs. CS-) for ratings during early and late extinction in both boys and girls ($p < .001$). Additionally, in early compared to late extinction,

fear ratings were more elevated in both sexes for the CS+ condition ($p \leq .001$), but more elevated in girls relative to boys for the CS- condition ($p = .03$; Fig. 3A). The ANOVA also revealed a main effect of sex of target ($F_{1,105} = 5.79$, $p = .02$; $\Delta^2 = .05$), which was subsumed by a CS-type \times sex of target interaction ($F_{1,105} = 10.43$, $p = .002$, $\Delta^2 = .09$). Post hoc analyses showed that the CS+ triggered greater fear ratings for male faces compared to female faces in both boys and girls ($p = .002$; Fig. 3B). No other main effect or two- or three-way interactions were found (all $F_{1,105} < 3.6$; all $p > .06$).

3.2.2. Skin conductance responses

Five participants were excluded from the SCR analyses because they showed no SCRs or because of bad quality data (e.g. noise); hence analyses were carried on 112 participants.

SCR amplitude during conditioning. During conditioning, we observed a main effect of time of cue presentation, with greater SCRs observed during early relative to late conditioning ($F_{1,108} = 46.79$, $p < .001$; $\Delta^2 = .30$). The ANOVA also revealed a main effect of CS-type ($F_{1,108} = 11.52$, $p = .001$; $\Delta^2 = .10$), which was subsumed by a CS-type \times sex of participant \times sex of target interaction ($F_{1,108} = 8.10$, $p = .005$, $\Delta^2 = .07$; Fig. 4A). Post hoc analyses showed greater SCRs triggered by the CS+ vs. CS- in boys viewing male faces ($p < .001$), and in girls viewing female faces ($p = .03$). No other main effects,

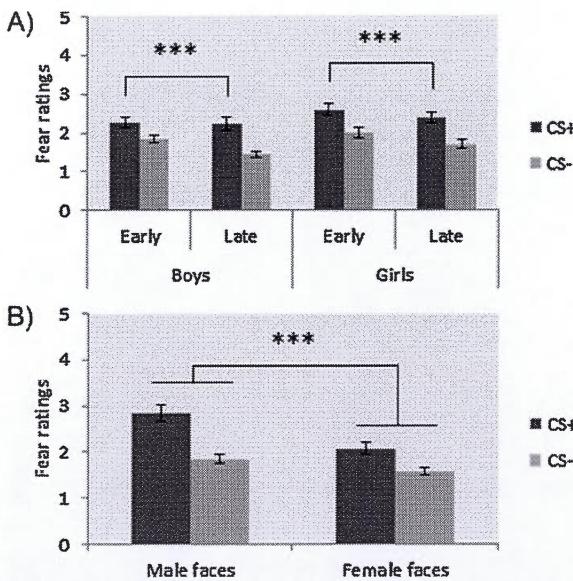


Fig. 2. Mean fear ratings during early and late conditioning for the CS+ and CS- in all groups; (A) greater fear ratings during early vs. late conditioning for the CS+ ($p <.001$); (B) greater fear ratings for male faces compared to female faces ($p = .001$). *** $p <.001$.

or two- or three-way interactions were found (all $F_{1,108} < 3.43$; all $p >.07$).

Number of SCRs during conditioning. No significant main effects were observed during conditioning ($F_{1,108} < 3.72$, $p >.05$).

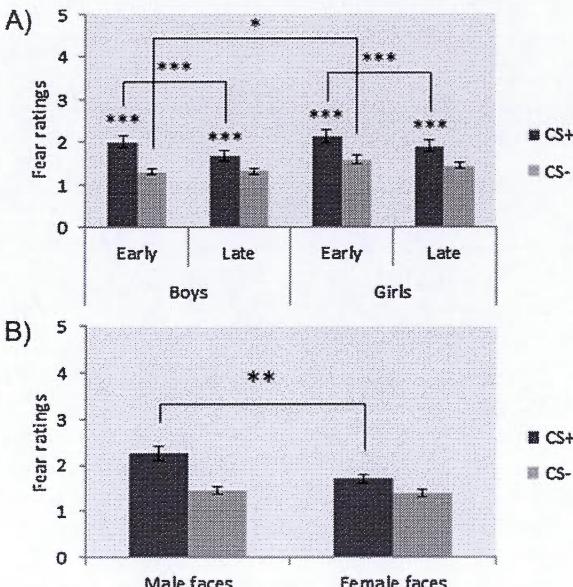


Fig. 3. Mean fear ratings during early and late extinction for CS+ and CS- in all groups; (a) resistance to fear extinction as demonstrated by greater ratings to CS+ compared to CS- during early and late extinction for both boys and girls (all $p <.001$); greater fear ratings to CS+ in early vs. late extinction for both boys and girls (all $p <.001$); greater fear ratings to CS- for girls relative to boys during early extinction ($p = .03$); (B) greater fear ratings for male faces vs. female faces in the CS+ condition, in both boys and girls ($p = .002$). * $p <.05$, ** $p <.01$, *** $p <.001$.

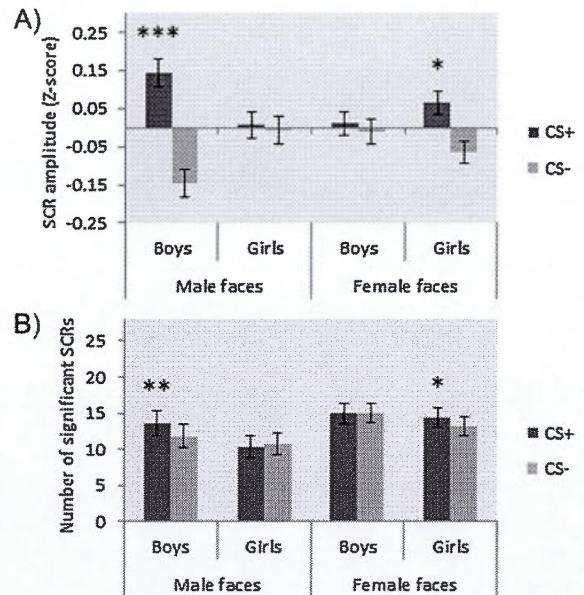


Fig. 4. Mean skin conductance responses during conditioning for CS+ and CS- in all groups; (A) greater differential fear conditioning (CS+ > CS-) in boys viewing male faces ($p <.001$) and in girls viewing female faces ($p = .03$), (B) greater number of significant SCRs for the CS+ relative to the CS- in boys viewing male faces ($p = .01$) and in girls viewing female faces ($p = .05$). * $p <.05$, ** $p <.01$, *** $p <.001$.

However, a CS-type \times sex of participants \times sex of target was observed ($F_{1,108} = 7.50$, $p = .007$; $\Delta^2 = .07$; Fig. 4B). Post hoc analyses showed that there was a greater number of SCRs for the CS+ compared to the CS- in boys viewing male faces ($p = .01$), and in girls viewing female faces ($p = .05$). As can be seen in Fig. 4B, there were SCRs to the CS+ and CS- in boys viewing female faces and in girls viewing male faces, however this reactivity was of similar level for both stimuli. Thus, the observed absence of differential learning in the SCR amplitude data is not due to failed fear conditioning, but to comparable SCRs to both events. No other two- or three-way interactions were found (all $F_{1,108} < .55$; all $p >.46$).

SCR amplitude during extinction. During extinction, no significant main effects were observed (all $F_{1,108} < 2.40$, all $p >.13$). However, a CS-type \times sex of participants \times sex of target interaction was found ($F_{1,108} = 6.78$, $p = .01$; $\Delta^2 = .06$). Post hoc analyses showed greater SCRs triggered by the CS+ vs. CS- for male faces in boys ($p = .05$; Fig. 5A). We also observed a CS-type \times time of cue presentation \times sex of target interaction ($F_{1,108} = 4.23$, $p = .04$; $\Delta^2 = .04$); however, no CS-type differences (CS+ vs. CS-) were observed in any of the groups (all $p >.14$). No other two- or three-way interactions were found (all $F_{1,108} < 1.25$, all $p >.27$).

Number of SCRs during extinction. We observed a main effect of sex of target during extinction, with a greater number of SCRs observed for female faces compared to male faces ($F_{1,108} = 7.87$, $p = .006$; $\Delta^2 = .07$; Fig. 5B). No other main effects or two- or three-way interactions were found (all $F_{1,108} < 2.22$; all $p >.14$).

3.2.3. Post-experiment questionnaire

Over 95% of participants showed contingency awareness of the CS-US relationship. The chi-squared analysis of participants showing correct vs. incorrect contingency awareness did not differ across groups ($\chi^2 = 1.23$, $p = .05$). Moreover, excluding data of the 3 unaware participants did not affect the pattern of results for the fear ratings or SCRs during conditioning and extinction.

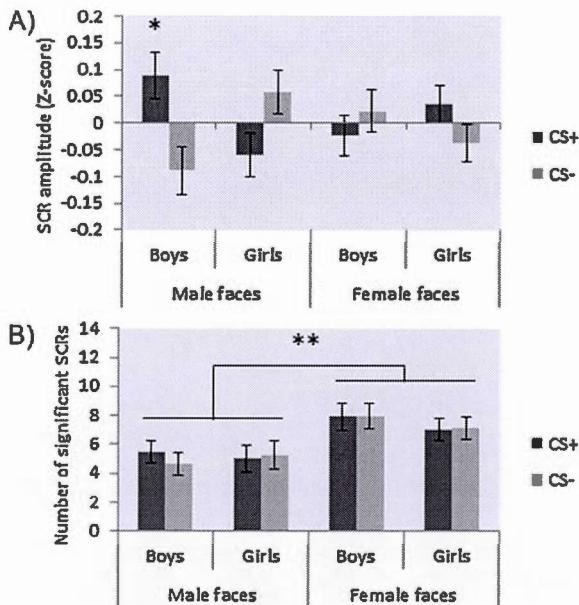


Fig. 5. Mean skin conductance responses during extinction for CS+ and CS- in all groups; (A) greater SCRs to CS+ vs. CS- for male faces in boys ($p=.05$). (B) greater number of significant SCRs for female faces compared to male faces ($p=.006$). * $p < .05$, ** $p < .01$.

Ratings obtained with the post-experiment questionnaire (cf. means and standard deviations in Table 2) led to similar conclusions as those observed with ratings collected during the task, i.e., greater fear levels manifested to the CS+ vs. CS- ($F_{1,100} = 130.72$, $p < .001$; $\Delta^2 = .57$; as observed during both conditioning and extinction), and greater fear levels triggered by male faces relative to female faces ($F_{1,100} = 7.28$, $p = .008$; $\Delta^2 = .07$; as observed during conditioning and extinction). Moreover, a CS-type \times sex of target interaction was found ($F_{1,100} = 5.32$, $p = .02$, $\Delta^2 = .05$), showing greater fear ratings triggered by the CS+ for male faces compared to female faces in both boys and girls ($p = .003$; as observed during conditioning and extinction).

4. Discussion

To the best of our knowledge, this is the first study to explicitly investigate the influence of sex of participants and sex of target on discrimination fear conditioning and extinction in youths. Two key findings emerge from the conditioning rating data. Firstly, greater fear ratings to the CS+ in early relative to late trials were observed in both boys and girls. Decreased fear responses in late conditioning trials are expected as habituation to threat-related cues occurs over time. Fear ratings to the CS- remained low from early to late trials, confirming that all participants correctly identified the safety cue.

Table 2
Means and standard deviations of post-questionnaire fear ratings to the CS+ and CS-.

Variable	Male faces		Female faces	
	Boys (n=23)	Girls (n=23)	Boys (n=29)	Girls (n=29)
<i>Post-questionnaire, mean (SD)</i>				
CS+	2.80 (1.15)	3.15 (1.36)	2.10 (0.99)	2.29 (1.11)
CS-	1.43 (0.59)	1.43 (0.66)	1.24 (0.51)	1.40 (0.56)

Note: SD = standard deviation.

Secondly, fear ratings to both the CS+ and CS- during conditioning were greater for male faces compared to female faces, in both boys and girls. Two key findings also emerge regarding the physiological reactivity measured during conditioning. First, similarly to the rating findings, SCRs were greater in early relative to late trials in all groups, suggesting elevation of fear reactivity that eventually habituated over time. Secondly, differential fear learning as reflected by SCR amplitude data was characterized by an “own-sex” effect, as boys showed greater physiological reactivity to the CS+ relative to the CS- only when viewing male faces and girls, only when viewing female faces. In contrast, when conditioned with stimuli from the opposite sex, no difference was observed between CS+ and CS- in boys viewing female faces and in girls viewing male faces. This suggests that participants failed to efficiently recognize safety cues when they were depicted by facial features of the opposite sex.

During extinction, the absence of attenuation in fear ratings (i.e., CS+ > CS-) from early to late trials was observed in both boys and girls. Girls were also slow in minimizing fear ratings to the safety cues (CS-) during early trials. Moreover, as observed during conditioning, male faces triggered greater fear ratings than female faces in the CS+ condition, in both sexes. Finally, in terms of SCRs, only an “own-sex” effect reflecting greater physiological reactivity to the CS+ relative to the CS- in boys viewing male faces was maintained.

Findings from subjective fear ratings analyses show that both boys and girls reported being more afraid of male neutral facial expressions than of female neutral faces, during conditioning and extinction. This confirms adult work showing that male neutral faces are perceived as more threatening than female neutral facial expressions (Adams, Nelson, Soto, Hess, & Kleck, 2012), and that male facial expressions perceived as threatening trigger longer-lasting fear and hostile responses (Becker et al., 2007; Kret & De Gelder, 2012; Navarrete et al., 2009; Ohman, 2009; Rotteveel & Phaf, 2004). This may be explained by the physiognomy of men – heavier and lower eyebrows, angular facial features (e.g., jaw), thinner lips, larger nose – which naturally connotes greater hostility and threat than that of women (Becker et al., 2007; Hess et al., 1997). Additionally, the fact that more crime and violence are linked to men than women reinforces the stereotypic feelings of threat conveyed by male facial expressions (Becker et al., 2007; Daly & Wilson, 1994; Dimberg & Öhman, 1996; Kret & De Gelder, 2012).

Contrary to our predictions, however, girls did not show greater subjective fear ratings than boys, and this was true for both conditioning and extinction phases. Such findings are not necessarily in contradiction with the literature as conflicting results regarding sex differences in emotional processing are reported (De Sonneville et al., 2002; Herba et al., 2006; Thomas et al., 2007; Vicari et al., 2000; cf. Kret & De Gelder, 2012). The female advantage is indeed characterized as being quite modest, and could be influenced by some methodological factors (Kret & De Gelder, 2012; McCarthy & Konkle, 2005). For example, sex differences, to the advantage of females, are thought to be particularly apparent when the intensity of the emotion portrayed is maximal, as opposed to the neutral facial expressions presented in the current study (Kret & De Gelder, 2012). The female advantage is also thought to be particularly salient when using verbal instead of visuo-spatial cues (as in the current paradigm, which employed photos; Herba et al., 2006). Finally, a sex advantage in emotional processing may vary according to the wax and wane of hormonal levels, as observed during puberty or phases of girls’ menstrual cycle, and according to differences in the maturation of brain structure and function. In the present study, youths were tested in different puberty stages, phases of their menstrual cycle or states of brain maturation. Not having controlled for these aspects, it is possible that the different biological states in which were the participants at the time of testing dampened the girls’ reactivity to the fear-related cues (CS+, Guapo et al., 2009; Kret & De Gelder, 2012; Little, 2013).

Regarding physiological fear responses during conditioning, an "own-sex" effect characterized SCRs, with boys showing greater physiological reactivity to the CS+ vs. CS- for male faces and girls, for female faces. This parallels findings from other physiological studies showing greater SCRs or electroencephalogram-measured cortical activity in males processing or being conditioned to male facial features, and in females processing female facial features (Doi, Amamoto, Okishige, Kato, & Shinohara, 2010; Kret & De Gelder, 2012; Mazurski, Bond, Siddle, & Lovibond, 1996; Suyama, Hoshiyama, Shimizu, & Saito, 2008). An "own-sex" bias was also observed for neural brain activation during memory encoding, with greater right amygdala activity being triggered in men for male faces and greater left amygdala activation being triggered in women for female faces (Armony & Sergerie, 2007). Our findings, as that of the abovementioned studies, could be accounted for by early developmental socialization processes. Indeed, young adolescents tend to spend more time with same-sex mates. As proposed by previous work, this could lead to better decoding of same-sex facial expressions, and a more thorough identification of the emotional cues transmitted (Cellerino, Borghetti, & Sartucci, 2004; McClure, 2000). Such behaviour is of particular importance since a more efficient analysis of emotional cues warning of potential self-related threat, as those efficiently transmitted by individuals of one's own sex, may enhance chances of survival.

In contrast, when participants were conditioned with stimuli from the opposite sex, no difference was observed in SCRs between CS+ and CS-. Despite the absence of differential learning (CS+>CS-), it is difficult to argue that conditioning failed to occur in these two groups (boys viewing female faces and girls viewing male faces). Firstly, the contingency awareness data indicate clear stimulus distinction for practically all participants in the current study (i.e., CS+perceived as threat-related and CS-, as a safety cue). Secondly, as demonstrated by the number of significant SCRs depicted in Fig. 4B, all participants showed SCRs to both CS+ and CS-. Amplitude of SCRs was, however, similar in both conditions. Therefore, the observed equivalent increases in SCRs for both the CS+ and CS- are most probably best explained by fear generalization, which occurs when the CS- (in this study, a neutral facial expression), by being perceptually similar to the CS+ (also a neutral facial expression in this study), triggers similar or even greater fear responses than the CS+ itself (Dunsmoor, Prince, Murty, Kragel, & LaBar, 2011; Lissek et al., 2005).

Such enhanced physiological fear reactivity to faces of the "out-group" (the social group to which one does not identify, e.g., because of sex, ethnicity or social category) has often been reported, explained by difficulties in accurately discriminating facial features of the "out-group" as opposed to that of the "in-group", especially when threatening emotions are being displayed (Aleman & Swart, 2008; Navarrete et al., 2009; Rotteveel & Phaf, 2004; van der Schalk et al., 2011). Because neutral facial expressions are ambiguous and often misinterpreted as threatening (Cellerino et al., 2004; McClure, 2000), the opposite-sex effect observed in two of our groups (boys viewing female faces, girls viewing male faces) could be due to difficulties in efficiently discriminating opposite-sex neutral facial features. This could be explained, as mentioned above, by youths tending to spend more time with same-sex friends. Additionally, youths are in a period of the lifespan during which important changes in brain development are occurring, especially in the pre-frontal cortex (Blakemore, 2012; Kret & De Gelder, 2012; Lenroot & Giedd, 2010). This region being a key player in the processing and interpretation of socio-affective cues, it is possible that the less familiar opposite-sex neutral facial cues (CS+ and CS-) were both perceived as threatening. Hence, important physiological reactivity was triggered by the opposite-sex targets, with boys not efficiently discriminating the threat-related CS+ from the safe CS- when depicted by female facial features (and vice versa for girls),

explaining why fear was transferred from the CS+ to the CS-, and why fear generalization occurred only in those two groups.

Regarding differences in SCRs relative to ratings during conditioning, such discrepancies are not uncommon. As reported by a wealth of data, physiological responses are unconscious, automatic reflex-like responses triggered by the brain's amygdala, which allows for rapid processing of crudely analysed information that are transmitted by downstream connections (e.g., with the midbrain and brainstem) and the thalamus. Hence, when the information is finally processed more thoroughly by the cortex, discrepancies easily arise between the automatic physiological responses and the cognitive appraisal of the same cue (LeDoux, 2014; Ohman, Carlsson, Lundqvist, & Ingvar, 2007).

Findings from the extinction phase led to another discrepancy, as we did not observe the same attenuation of fear responses in our young participants as that usually observed in adults (see reviews in Delgado, Olsson, & Phelps, 2006; Dimberg & Öhman, 1996; Jovanovic, Nylock, & Gamwell, 2013; Ohman, 2009; Sehlmeyer et al., 2009). Indeed, resistance to fear extinction was observed in fear ratings for male faces in both boys and girls, and in SCRs of boys who viewed male faces. Lack of fear extinction has been reported before, notably by Lau and collaborators, who used a very similar version of the task presented here, in adolescents (Haddad, Lissek, Pine, & Lau, 2011; Lau et al., 2008). Such resistance to fear extinction could be related to social desirability and participants' impression that the CS+commanded elevated subjective fear responses. However, though this explanation seems fitted for the cognitive fear rating data, it seems more difficult to reconcile with the observed elevations in physiological responses, which depend on automatic, reflex-like mechanisms (LeDoux, 2014; Ohman et al., 2007). Another explanation related to task methodology could be suggested. In the current study, a 50%partial reinforcement schedule was used in order to prevent habituation to the US (Mackintosh, 1974). Such schedules have been linked to slower extinction of fear responses. But again, it is unlikely that this may explain our findings as other previous adolescent work using over 50%contingency reinforcement ratios (i.e., 75–100%) also report resistance to fear extinction (Lau et al., 2008; Neumann, Waters, Westbury, & Henry, 2008; Pattwell et al., 2012, 2013).

Most likely, a developmental bias may explain the lack of fear extinction observed. Healthy adults are generally quite efficient in suppressing fear responses (diminution of CS+ fear levels to that of the CS; Delgado et al., 2006; Dimberg & Öhman, 1996; Lissek et al., 2005; Ohman, 2009), even with a 50%contingency reinforcement ratio (e.g., Barrett & Armony, 2009; Gottfried & Dolan, 2004; Phelps, Delgado, Nearing, & LeDoux, 2004). As suggested by recent developmental fear conditioning and extinction studies performed in rodents and humans (Li, Kim, & Richardson, 2012; Pattwell et al., 2012, 2013), the persistent fear responses observed during extinction in youths may be due to differences in emotion processing between youths and adults. Work on normal brain development indeed demonstrates that youths are characterized by a mature limbic lobe but an under-developed frontal cortex, whereas both structures are optimally developed in adults. This normal protracted development of frontal regions relative to limbic areas in youths may have prevented the efficient regulation of the prefrontal cortex over the amygdala, leading to blunted cognitive and physiological regulation of amygdala-dependent fear responses and lack of fear extinction (Casey et al., 2010; Gogtay & Thompson, 2010; Pattwell et al., 2013).

Finally, though SCRs amplitude to male and female faces for the extinction phase were equivalent, the number of significant SCRs was significantly greater for female faces relative to male faces in all participants (Fig. 5B). Cautious interpretation of the number of significant SCRs is required since they do not reflect the magnitude of the responses. This finding could be reconciled with the extensively

investigated perception that females are more emotional, fragile and vulnerable – especially when in a threat-related context – than males, a judgement based on implicit stereotypes, and social prejudice and desirability (Fisher, 1993; Friedman & Zebrowitz, 1992). This implicit stereotyped perception may have triggered unconscious, automatic reflex-like SCRs more often in participants.

4.1. Limitations and recommendations

Our findings should be considered in light of some limitations. Firstly, we did not control for hormonal puberty and menstrual cycle variations, the possible use of oral contraception, or differences in the maturation of brain structure and function. Since sex differences related to fear learning and extinction were recently shown to be influenced by these variables (Merz, Stark, Vaitl, Tabbert, & Wolf, 2013; Merz et al., 2012; Milad et al., 2006; Zeidan et al., 2011), further studies should take these factors into account. Secondly, a more thorough investigation of emotional difficulties in participants, using more standard mood and anxiety disorders questionnaires or interviews, could have helped control for confounding emotional symptoms which may have influenced participants' performance on our fear-related task.

5. Conclusion

Despite these limitations, this first study of the influence of sex of participants and sex of target on fear conditioning and extinction in youths suggests that important differences exist in terms of how boys and girls react to male and female threatening cues. Both boys and girls were similarly conditioned to fear, and showed resistance to fear extinction. Moreover, even though both male and female faces triggered conditioning effects, resistance to fear extinction was observed only for male faces in boys and girls. Additionally, findings also reveal that fear responses, depending on whether they were measured subjectively or objectively, lead to different perspectives as to whether cues were perceived as threatening or safe in youths. These findings underline three important points: firstly, that male and female faces do not have the same impact on fear conditioning and extinction, with female faces triggering more comparable levels of fear learning and extinction in boys and girls, compared to male faces. Secondly, that the sex of the participant may interact with the sex of the target and lead to different fear conditioning and extinction responses. Third, that findings obtained via subjective measures (e.g., ratings) do not necessarily mirror findings obtained via objective measures (e.g., SCRs), suggesting that our conscious interpretation of threat may not match our automatic physiological reactivity to the same emotionally negative cues. These conclusions underlie the importance of carefully choosing the sex of target, depending on the effects one desires to obtain, and the necessity of using both types of measures in order to obtain a more complete comprehension of fear learning and extinction in youths.

Acknowledgements

This research was supported by a grant from the Canadian Institutes for Health Research (CIHR; MOP-97983) to FSM. FSM is a recipient of the CIHR New Investigator Award and Fonds de recherche en santé du Québec (FRSQ) Junior 1 Award. MC and VLB received PhD fellowships from the CIHR and the FRSQ. SS received a PhD fellowship from the Fonds Québécois de la Recherche sur la Société et la Culture (FQRSC) and the Foundation of Stars/Research Center of the Ste-Justine University Hospital. We acknowledge Drs. Pierre Rainville and Étienne Vachon-Presseau for their help and

expertise with SCR analyses. We also thank the participants for taking part in this study.

References

- Achim, A. (2012). Detecting outliers in multivariate data while controlling false alarm rate. *Tutorials in Quantitative Methods for Psychology*, 8(2), 108–121.
- Adams, R. B., Jr., Nelson, A. J., Soto, J. A., Hess, U., & Kleck, R. E. (2012). Emotion in the neutral face: A mechanism for impression formation? *Cognition and Emotion*, 26(3), 431–441. <http://dx.doi.org/10.1080/02699931.2012.666502>
- Aguado, L., García-Gutiérrez, A., & Serrano-Pedraza, I. (2009). Symmetrical interaction of sex and expression in face classification tasks. *Attention, Perception, & Psychophysics*, 71(1), 9–25. doi: 71/1/9 [pii] 10.3758/APP.71.1.9.
- Alerman, A., & Swart, M. (2008). Sex differences in neural activation to facial expressions denoting contempt and disgust. [Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. *PLoS ONE*, 3(11), e3622. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0003622>
- Armony, J. L., & Sergerie, K. (2007). Own-sex effects in emotional memory for faces. *Neuroscience Letters*, 426(1), 1–5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2007.08.032> pii:S0304-3940(07)00886-5
- Barrett, J., & Armony, J. L. (2009). Influence of trait anxiety on brain activity during the acquisition and extinction of aversive conditioning. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Psychological Medicine*, 39(2), 255–265. <http://dx.doi.org/10.1017/S0033291708003516>
- Becker, D. V., Kenrick, D. T., Neuberg, S. L., Blackwell, K. C., & Smith, D. M. (2007). The confounded nature of angry men and happy women. *Journal of Personality and Social Psychology*, 92(2), 179–190. <http://dx.doi.org/10.1037/0022-3514.92.2.179> pii:2007-00654-002
- Blakemore, S. J. (2012). Development of the social brain in adolescence. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 105(3), 111–116. <http://dx.doi.org/10.11238/jrsm.2011.110221>
- Casey, B. J., Jones, R. M., Levita, L., Libby, V., Pattwell, S. S., Ruberry, E. J., et al. (2010). The storm and stress of adolescence: Insights from human imaging and mouse genetics. *Developmental Psychobiology*, 52(3), 225–235. <http://dx.doi.org/10.1002/dev.20447>
- Cellerino, A., Borghetti, D., & Sartucci, F. (2004). Sex differences in face gender recognition in humans. *Brain Research Bulletin*, 63(6), 443–449. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainresbull.2004.03.010> pii:S0361-9230(04)00101-7
- Dalla, C., & Shors, T. J. (2009). Sex differences in learning processes of classical and operant conditioning. *Physiology and Behavior*, 97(2), 229–238. <http://dx.doi.org/10.1016/j.physbeh.2009.02.035> pii:S0031-9384(09)00075-4
- Daly, M., & Wilson, M. (1994). Evolutionary psychology of male violence. In C. Routledge (Ed.), *Male violence*. New York: J. Archer.
- Dawson, M. E., Schell, A. M., & Filion, D. L. (2000). The electrodermal system. In J. T. Cacioppo, L. G. Tassinary, & G. G. Bernstein (Eds.), *Handbook of psychophysiology* (2nd ed., pp. 200–223). USA: Cambridge University Press.
- De Sonneville, L. M., Verschoor, C. A., Nijoklktjen, C., Op het Veld, V., Toorenaar, N., & Vranken, M. (2002). Facial identity and facial emotions: Speed, accuracy, and processing strategies in children and adults. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 24(2), 200–213. <http://dx.doi.org/10.1076/jcen.24.2.200.989>
- Delgado, M. R., Olsson, A., & Phelps, E. A. (2006). Extending animal models of fear conditioning to humans. [Comparative Study Review]. *Biological Psychology*, 73(1), 39–48. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.01.006>
- Dimberg, U., & Öhman, A. (1996). Behold the wrath: Psychophysiological responses to facial stimuli. *Motivation and Emotion*, 20(2).
- Doi, H., Amamoto, T., Okishige, Y., Kato, M., & Shinohara, K. (2010). The own-sex effect in facial expression recognition. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Neuroreport*, 21(8), 564–568. <http://dx.doi.org/10.1097/WNR.0b013e328339b61a>
- Dubé, A. A., Duquette, M., Roy, M., Lepore, F., Duncan, G., & Rainville, P. (2009). Brain activity associated with the electrodermal reactivity to acute heat pain. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Neuroimage*, 45(1), 169–180. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.10.024>
- Dunsmoor, J. E., Prince, S. E., Murty, V. P., Kragel, P. A., & LaBar, K. S. (2011). Neurobehavioral mechanisms of human fear generalization. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S.]. *Neuroimage*, 55(4), 1878–1888. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.01.041>
- Egger, H. L., Pine, D. S., Nelson, E., Leibenluft, E., Ernst, M., Towbin, K. E., et al. (2011). The NIMH Child Emotional Faces Picture Set (NIMH-ChEFS): A new set of children's facial emotion stimuli. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, 20(3), 145–156. <http://dx.doi.org/10.1002/mpr.343>
- Fisher, A. H. (1993). Sex differences in emotionality: Fact or stereotype? *Feminism & Psychology*, 3(3), 303–318.
- Forsyth, J. P., & Elfert, G. H. (1998). Response intensity in content-specific fear conditioning comparing 20% versus 13%CO₂-enriched air as unconditioned stimuli. [Clinical Trial Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Journal of Abnormal Psychology*, 107(2), 291–304.
- Friedman, H., & Zebrowitz, L. A. (1992). The contribution of typical sex differences in facial maturity to sex role stereotypes. *Society for Personality and Social Psychology*, 18, 430–438.
- Gogtay, N., & Thompson, P. M. (2010). Mapping gray matter development: Implications for typical development and vulnerability to psychopathology. [Review]. *Brain and Cognition*, 72(1), 6–15. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bandc.2009.08.009>

- Goos, L. M., & Silverman, I. (2002). Sex related factors in the perception of threatening facial expressions. *Journal of Nonverbal Behavior*, 26(1).
- Gottfried, J. A., & Dolan, R. J. (2004). Human orbitofrontal cortex mediates extinction learning while accessing conditioned representations of value. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Nature Neuroscience*, 7(10), 1144–1152. <http://dx.doi.org/10.1038/nn1314>
- Guapo, V. G., Graeff, F. G., Zani, A. C., Labate, C. M., dos Reis, R. M., & Del-Ben, C. M. (2009). Effects of sex hormonal levels and phases of the menstrual cycle in the processing of emotional faces. [Comparative Study, Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Psychoneuroendocrinology*, 34(7), 1087–1094. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.02.007>
- Haddad, A. D., Ussek, S., Pine, D. S., & Lau, I. Y. (2011). How do social fears in adolescence develop? Fear conditioning shapes attention orienting to social threat cues. *Cognition and Emotion*, 25(6), 1139–1147. <http://dx.doi.org/10.1080/026999310.2010.524193>
- Herba, C. M., Landau, S., Russell, T., Ecker, C., & Phillips, M. L. (2006). The development of emotion-processing in children: Effects of age, emotion, and intensity. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 47(11), 1098–1106. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-7610.2006.01652.x>
- Hess, H., Blairy, S., & Kleck, R. E. (1997). The intensity of emotional facial expressions and decoding accuracy. *Journal of Nonverbal Behavior*, 21(4).
- Jovanovic, T., Nylock, K. M., & Gamwell, K. L. (2013). Translational neuroscience measures of fear conditioning across development: Applications to high-risk children and adolescents. *Biol Mood Anxiety Disord*, 3(1), 17. <http://dx.doi.org/10.1186/2045-5380-3-17>
- Kelly, M. M., & Forsyth, J. P. (2007). Observational fear conditioning in the acquisition and extinction of attentional bias for threat: An experimental evaluation. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Emotion*, 7(2), 324–335. <http://dx.doi.org/10.1037/1528-3542.7.2.324>
- Kret, M. E., & De Gelder, B. (2012). A review on sex differences in processing emotional signals. *Neuropsychologia*, 50(7), 1211–1221. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.12.022>. pii:S0028-3932(12)00002-4
- Kring, A. M., & Gordon, A. H. (1998). Sex differences in emotion: Expression, experience, and physiology. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Journal of Personality and Social Psychology*, 74(3), 686–703.
- Lau, I. Y., Britton, J. C., Nelson, E. E., Angold, A., Ernst, M., Goldwin, M., et al. (2011). Distinct neural signatures of threat learning in adolescents and adults. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(11), 4500–4505. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1005494108>. pii:1005494108
- Lau, I. Y., Lissek, S., Nelson, E. E., Lee, Y., Roberson-Nay, R., Poeth, K., et al. (2008). Fear conditioning in adolescents with anxiety disorders: Results from a novel experimental paradigm. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 47(1), 94–102. <http://dx.doi.org/10.1097/chi.0b01e31815a5f01>. pii:S0890-8567(09)62089-X
- LeDoux, J. E. (2014). Coming to terms with fear. [Review]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(8), 2871–2878. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1400335111>
- Lee, N. C., Krabbendam, L., White, T. P., Meeter, M., Banaschewski, T., Barker, G. J., et al. (2013). Do you see what I see? Sex differences in the discrimination of facial emotions during adolescence. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Emotion*, 13(6), 1030–1040. <http://dx.doi.org/10.1037/a0033560>
- Lenroot, R. K., & Giedd, J. N. (2010). Sex differences in the adolescent brain. [Review]. *Brain and Cognition*, 72(1), 46–55. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bandc.2009.10.008>
- Li, S., Kim, J. H., & Richardson, R. (2012). Differential involvement of the medial prefrontal cortex in the expression of learned fear across development. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Behavioral Neuroscience*, 126(2), 217–225. <http://dx.doi.org/10.1037/a0027151>
- Lissek, S., Powers, A. S., McClure, E. B., Phelps, E. A., Woldehawariat, G., Grillon, C., et al. (2005). Classical fear conditioning in the anxiety disorders: A meta-analysis. *Behaviour Research and Therapy*, 43(11), 1391–1424. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brat.2004.10.007>. pii:S0005-7967(04)00251-7
- Little, A. C. (2013). The influence of steroid sex hormones on the cognitive and emotional processing of visual stimuli in humans. [Review]. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 34(4), 315–328. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yfrne.2013.07.009>
- Mackintosh, N. J. (1974). The psychology of animal learning. London: Academic Press.
- Mazurkski, E. J., Bond, N. W., Siddle, D. A., & Lovibond, P. F. (1996). Conditioning with facial expressions of emotion: Effects of CS sex and age. [Clinical Trial Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Psychophysiology*, 33(4), 416–425.
- McCarthy, M. M., & Konkle, A. T. (2005). When is a sex difference not a sex difference? [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. Review]. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 26(2), 85–102. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yfrne.2005.06.001>
- McClure, E. B. (2000). A meta-analytic review of sex differences in facial expression processing and their development in infants, children, and adolescents. [Meta-Analysis]. *Psychological Bulletin*, 126(3), 424–453.
- Merz, C. J., Stark, R., Vaitl, D., Tabbert, K., & Wolf, O. T. (2013). Stress hormones are associated with the neuronal correlates of instructed fear conditioning. *Biological Psychology*, 92(1), 82–89. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.02.017>. pii:S0301-0511(12)00039-7
- Merz, C. J., Tabbert, K., Schreckenbach, I., Klucken, T., Vaitl, D., Stark, R., et al. (2012). Oral contraceptive usage alters the effects of cortisol on implicit fear learning. *Hormones and Behavior*, 62(4), 531–538. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yhbeh.2012.09.001>. pii:S0018-506X(12)00208-5
- Meulders, A., Vansteenwegen, D., & Viaeyen, J. W. (2012). Women, but not men, report increasingly more pain during repeated (un)predictable painful electrocutaneous stimulation: Evidence for mediation by fear of pain. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Pain*, 153(5), 1030–1041. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2012.02.005>
- Milad, M. R., Goldstein, J. M., Orr, S. P., Wedig, M. M., Klibanski, A., Pitman, R. K., et al. (2006). Fear conditioning and extinction: Influence of sex and menstrual cycle in healthy humans. [Comparative Study Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Behavioral Neuroscience*, 120(6), 1196–1203. <http://dx.doi.org/10.1037/0735-7044.120.5.1196>
- Navarrete, C. D., Olsson, A., Ho, A. K., Mendes, W. B., Thomsen, L., & Sidanius, J. (2009). Fear extinction to an out-group face: The role of target gender. [Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S.]. *Psychological Science*, 20(2), 155–158. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1467-9280.2009.02273.x>
- Neumann, D. L., Waters, A. M., Westbury, H. R., & Henry, J. (2008). The use of an unpleasant sound unconditional stimulus in an aversive conditioning procedure with 8- to 11-year-old children. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Biological Psychology*, 79(3), 337–342. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.08.005>
- Ohman, A. (2009). Of snakes and faces: An evolutionary perspective on the psychology of fear. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Scandinavian Journal of Psychology*, 50(6), 543–552. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1467-9450.2009.00784.x>
- Ohman, A., Carlsson, K., Lundqvist, D., & Ingvar, M. (2007). On the unconscious subcortical origin of human fear. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Physiology and Behavior*, 92(1–2), 180–185. <http://dx.doi.org/10.1016/j.physbeh.2007.05.057>
- Pattwell, S. S., Duhoux, S., Hartley, C. A., Johnson, D. C., Jing, D., Elliott, M. D., et al. (2012). Altered fear learning across development in both mouse and human. [Comparative Study Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(40), 16318–16323. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1206834109>
- Pattwell, S. S., Lee, F. S., & Casey, B. J. (2013). Fear learning and memory across adolescent development: Hormones and behavior special issue: Puberty and adolescence. *Hormones and Behavior*, 64(2), 380–389. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yhbeh.2013.01.016>
- Phelps, E. A., Delgado, M. R., Nearing, K. I., & LeDoux, J. E. (2004). Extinction learning in humans: Role of the amygdala and vmPFC. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Neuron*, 43(6), 897–905. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2004.08.042>
- Rotteveel, M., & Phaf, R. H. (2004). Automatic affective evaluation does not automatically predispose for arm flexion and extension. *Emotion*, 4(2), 156–172. <http://dx.doi.org/10.1037/1528-3542.4.2.156>
- Sehlmeier, C., Schomig, S., Zwitserlood, P., Pfeiferer, B., Kircher, T., Arolt, V., et al. (2009). Human fear conditioning and extinction in neuroimaging: A systematic review. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *PLoS ONE*, 4(6), e5865. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0005865>
- Seidel, E. M., Habel, U., Kirschner, M., Gur, R. C., & Demrl, B. (2010). The impact of facial emotional expressions on behavioral tendencies in women and men. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 36(2), 500–507. <http://dx.doi.org/10.1037/a0018169>. pii:2010-06263-017
- Suyama, N., Hoshiyama, M., Shimizu, H., & Saito, H. (2008). Event-related potentials for gender discrimination: An examination between differences in gender discrimination between males and females. [Comparative Study]. *International Journal of Neuroscience*, 118(9), 1227–1237. <http://dx.doi.org/10.1080/00207450601047176>
- Thornas, L. A., De Bellis, M. D., Graham, R., & LaBar, K. S. (2007). Development of emotional facial recognition in late childhood and adolescence. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S.]. *Developmental Science*, 10(5), 547–558. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1467-7687.2007.00614.x>
- Tottenham, N., Tanaka, J. W., Leon, A. C., McCrary, T., Nurse, M., Hare, T. A., et al. (2009). The NimStim set of facial expressions: Judgments from untrained research participants. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Psychiatry Research*, 168(3), 242–249. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2008.05.006>
- van der Schalk, J., Fischer, A., Doosje, B., Wigboldus, D., Hawk, S., Rotteveel, M., et al. (2011). Convergent and divergent responses to emotional displays of ingroup and outgroup. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Emotion*, 11(2), 286–298. <http://dx.doi.org/10.1037/a0022582>
- Vicari, S., Reilly, J. S., Pasqualetti, P., Vizzotto, A., & Caltagirone, C. (2000). Recognition of facial expressions of emotions in school-age children: The intersection of perceptual and semantic categories. [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Acta Paediatrica*, 89(7), 836–845.
- Zeidan, M. A., Igwe, S. A., Linnman, C., Vitalio, A., Levine, J. B., Klibanski, A., et al. (2011). Estradiol modulates medial prefrontal cortex and amygdala activity during fear extinction in women and female rats. *Biological Psychiatry*, 70(10), 920–927. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.05.016>. pii:S0006-3223(11)00545-2

BIBLIOGRAPHIE

- Akirav, I. et Maroun, M. (2007). The role of the medial prefrontal cortex-amygdala circuit in stress effects on the extinction of fear. *Neural Plast*, 2007, 30873.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)*. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.
- Askew, C. et Field, A. P. (2008). The vicarious learning pathway to fear 40 years on. *Clin Psychol Rev*, 28(7), 1249-1265.
- Baker, K. D., Den, M. L., Graham, B. M. et Richardson, R. (2014). A window of vulnerability: Impaired fear extinction in adolescence. *Neurobiol Learn Mem*, 113, 90-100.
- Balsam, P. D. et Gallistel, C. R. (2009). Temporal maps and informativeness in associative learning. *Trends Neurosci*, 32(2), 73-78.
- Bar-Haim, Y., Lamy, D., Pergamin, L., Bakermans-Kranenburg, M. J. et van, I. M. H. (2007). Threat-related attentional bias in anxious and nonanxious individuals: a meta-analytic study. *Psychol Bull*, 133(1), 1-24.
- Barrett, J. et Armony, J. L. (2009). Influence of trait anxiety on brain activity during the acquisition and extinction of aversive conditioning. *Psychol Med*, 39(2), 255-265.
- Battaglia, M., Bajo, S., Strambi, L. F., Brambilla, F., Castronovo, C., Vanni, G. et Bellodi, L. (1997). Physiological and behavioral responses to minor stressors in offspring of patients with panic disorder. *J Psychiatr Res*, 31(3), 365-376.
- Beckers, T., Krypotos, A.-M., Boddez, Y., Effting, M. et Kindt, M. (2013). What's wrong with fear conditioning? *Biol Psychol*, 92(1), 90-96.
- Bennett, K., Manassis, K., Walter, S. D., Cheung, A., Wilansky-Traynor, P., Diaz-Granados, N., Duda, S., Rice, M., Baer, S., Barrett, P., Bodden, D., Cobham, V. E., Dadds, M. R., Flannery-Schroeder, E., Ginsburg, G., Heyne, D., Hudson, J. L., Kendall, P. C., Liber, J., Warner, C. M., Mendlowitz, S., Nauta, M. H., Rapee, R. M., Silverman, W., Siqueland, L., Spence, S. H., Utens, E. et Wood, J. J. (2013). Cognitive behavioral therapy age effects in child and adolescent

- anxiety: an individual patient data metaanalysis. *Depress Anxiety*, 30(9), 829-841.
- Biederman, J., Monuteaux, M. C., Faraone, S. V., Hirshfeld-Becker, D. R., Henin, A., Gilbert, J. et Rosenbaum, J. F. (2004). Does referral bias impact findings in high-risk offspring for anxiety disorders? A controlled study of high-risk children of non-referred parents with panic disorder/agoraphobia and major depression. *J Affect Disord*, 82(2), 209-216.
- Bittner, A., Egger, H. L., Erkanli, A., Jane Costello, E., Foley, D. L. et Angold, A. (2007). What do childhood anxiety disorders predict? *J Child Psychol Psychiatry*, 48(12), 1174-1183.
- Blackford, J. U. et Pine, D. S. (2012). Neural substrates of childhood anxiety disorders: a review of neuroimaging findings. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 21(3), 501-525.
- Blair, K. S., Geraci, M., Smith, B. W., Hollon, N., DeVido, J., Otero, M., Blair, J. R. et Pine, D. S. (2012). Reduced dorsal anterior cingulate cortical activity during emotional regulation and top-down attentional control in generalized social phobia, generalized anxiety disorder, and comorbid generalized social phobia/generalized anxiety disorder. *Biol Psychiatry*, 72(6), 476-482.
- Blair, K. S., Smith, B. W., Mitchell, D. G. V., Morton, J., Vytlalingam, M., Pessoa, L., Fridberg, D., Zametkin, A., Nelson, E. E., Drevets, W. C., Pine, D. S., Martin, A. et Blair, R. J. R. (2007). Modulation of emotion by cognition and cognition by emotion. *Neuroimage*, 35(1), 430-440.
- Blakemore, S. J. (2008). The social brain in adolescence. *Nat Rev Neurosci*, 9(4), 267-277.
- Blankstein, U., Chen, J. Y. W., Mincic, A. M., McGrath, P. A. et Davis, K. D. (2009). The complex minds of teenagers: Neuroanatomy of personality differs between sexes. *Neuropsychologia*, 47(2), 599-603.
- Bouchard, S., Gervais, J., Gagnier, N. et Loranger, C. (2013). Evaluation of a primary prevention program for anxiety disorders using story books with children aged 9-12 years. *J Prim Prev*, 34(5), 345-358.
- Britton, J. C., Grillon, C., Lissek, S., Norcross, M. A., Szuhany, K. L., Chen, G., Ernst, M., Nelson, E. E., Leibenluft, E., Sheehner, T. et Pine, D. S. (2013). Response to learned threat: An fMRI study in adolescent and adult anxiety. *Am J Psychiatry*, 170(10), 1195-1204.

- Cahill, L. (2006). Why sex matters for neuroscience. *Nat Rev Neurosci*, 7(6), 477-484.
- Campbell-Sills, L., Simmons, A. N., Lovero, K. L., Rochlin, A. A., Paulus, M. P. et Stein, M. B. (2011). Functioning of neural systems supporting emotion regulation in anxiety-prone individuals. *Neuroimage*, 54(1), 689-696.
- Casey, B. J. (2015). Beyond simple models of self-control to circuit-based accounts of adolescent behavior. *Annu Rev Psychol*, 66, 295-319.
- Casey, B. J., Duhoux, S. et Cohen, M. M. (2010). Adolescence: What do transmission, transition, and translation have to do with it? *Neuron*, 67(5), 749-760.
- Casey, B. J., Getz, S. et Galvan, A. (2008). The adolescent brain. *Dev Rev*, 28(1), 62-77.
- Casey, B. J., Jones, R. M., Levita, L., Libby, V., Pattwell, S. S., Ruberry, E. J., Soliman, F. et Somerville, L. H. (2010). The storm and stress of adolescence: insights from human imaging and mouse genetics. *Dev Psychobiol*, 52(3), 225-235.
- Casey, B. J., Tottenham, N., Liston, C. et Durston, S. (2005). Imaging the developing brain: what have we learned about cognitive development? *Trends Cogn Sci*, 9(3), 104-110.
- Cellerino, A., Borghetti, D. et Sartucci, F. (2004). Sex differences in face gender recognition in humans. *Brain Res Bull*, 63(6), 443-449.
- Chauret, M., La Buissonnière-Ariza, V., Lamoureux Tremblay, V., Suffren, S., Servonnet, A., Pine, D. S. et Maheu, F. S. (2014). The conditioning and extinction of fear in youths: What's sex got to do with it? *Biol Psychol*, 100, 97-105.
- Connell, A. M. et Goodman, S. H. (2002). The association between psychopathology in fathers versus mothers and children's internalizing and externalizing behavior problems: A meta-analysis. *Psychol Bull*, 128(5), 746-773.
- Connolly, S. D. et Bernstein, G. A. (2007). Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with anxiety disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 46(2), 267-283.
- Costello, E. J., Egger, H. et Angold, A. (2005). 10-year research update review: the epidemiology of child and adolescent psychiatric disorders: I. Methods and public health burden. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 44(10), 972-986.

- Costello, E. J., Mustillo, S., Erkanli, A., Keeler, G. et Angold, A. (2003). Prevalence and development of psychiatric disorders in childhood and adolescence. *Arch Gen Psychiatry*, 60(8), 837-844.
- Craske, M. G., Kircanski, K., Zelikowsky, M., Mystkowski, J., Chowdhury, N. et Baker, A. (2008). Optimizing inhibitory learning during exposure therapy. *Behav Res Ther*, 46(1), 5-27.
- Craske, M. G., Treanor, M., Conway, C., Zbozinek, T. et Vervliet, B. (2014). Maximizing Exposure Therapy: An Inhibitory Learning Approach. *Behav Res Ther*, 58, 10-23.
- Craske, M. G., Waters, A. M., Bergman, R., Naliboff, B., Lipp, O. V., Negoro, H. et Ornitz, E. M. (2008). Is aversive learning a marker of risk for anxiety disorders in children? *Behav Res Ther*, 46(8), 954-967.
- Creswell, C., Apetroaia, A., Murray, L. et Cooper, P. (2013). Cognitive, affective, and behavioral characteristics of mothers with anxiety disorders in the context of child anxiety disorder. *J Abnorm Psychol*, 122(1), 26-38.
- Creswell, C., Shildrick, S. et Field, A. P. (2011). Interpretation of ambiguity in children: A prospective study of associations with anxiety and parental interpretations. *J Child Fam Stud*, 20(2), 240-250.
- Dalla, C. et Shors, T. J. (2009). Sex differences in learning processes of classical and operant conditioning. *Physiol Behav*, 97(2), 229-238.
- Davidson, R. J. (2004). Well-being and affective style: neural substrates and biobehavioural correlates. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 359(1449), 1395-1411.
- Davis, M., Falls, W. A. et Gewirtz, J. (2000). Neural systems involved in fear inhibition: Extinction and conditioned inhibition. Dans M. S. M. I. Weiner (Ed.), *Contemporary issues in modeling psychopathology* (pp. 113-141). New York, NY, US: Kluwer Academic/Plenum Publishers.
- Delgado, M. R., Nearing, K. I., LeDoux, J. E. et Phelps, E. A. (2008). Neural circuitry underlying the regulation of conditioned fear and its relation to extinction. *Neuron*, 59(5), 829-838.
- Delgado, M. R., Olsson, A. et Phelps, E. A. (2006). Extending animal models of fear conditioning to humans. *Biol Psychol*, 73(1), 39-48.

- Den, M. L., Graham, B. M., Newall, C. et Richardson, R. (2015). Teens that fear screams: A comparison of fear conditioning, extinction, and reinstatement in adolescents and adults. *Dev Psychobiol*, 57(7), 818-832.
- Dreyfuss, M., Caudle, K., Drysdale, A. T., Johnston, N. E., Cohen, A. O., Somerville, L. H., Galván, A., Tottenham, N., Hare, T. A. et Casey, B. J. (2014). Teens impulsively react rather than retreat from threat. *Dev Neurosci*, 36(0), 220-227.
- Dubé, A. A., Duquette, M., Roy, M., Lepore, F., Duncan, G. et Rainville, P. (2009). Brain activity associated with the electrodermal reactivity to acute heat pain. *Neuroimage*, 45(1), 169-180.
- Dudeney, J., Sharpe, L. et Hunt, C. (2015). Attentional bias towards threatening stimuli in children with anxiety: A meta-analysis. *Clin Psychol Rev*, 40, 66-75.
- Duits, P., Cath, D. C., Lissek, S., Hox, J. J., Hamm, A. O., Engelhard, I. M., van den Hout, M. A. et Baas, J. M. P. (2015). Updated meta-analysis of classical fear conditioning in the anxiety disorders. *Depress Anxiety*, 32(4), 239-253.
- Durlak, J. A., Weissberg, R. P., Dymnicki, A. B., Taylor, R. D. et Schellinger, K. B. (2011). The impact of enhancing students' social and emotional learning: a meta-analysis of school-based universal interventions. *Child Dev*, 82(1), 405-432.
- Duval, E. R., Javanbakht, A. et Liberzon, I. (2015). Neural circuits in anxiety and stress disorders: a focused review. *Ther Clin Risk Manag*, 11, 115-126.
- Ehrenreich, J. T. et Gross, A. M. (2002). Biased attentional behavior in childhood anxiety. A review of theory and current empirical investigation. *Clin Psychol Rev*, 22(7), 991-1008.
- Eley, T. C., Bolton, D., O'Connor, T. G., Perrin, S., Smith, P. et Plomin, R. (2003). A twin study of anxiety-related behaviours in pre-school children. *J Child Psychol Psychiatry*, 44(7), 945-960.
- Eley, T. C., McAdams, T. A., Rijsdijk, F. V., Lichtenstein, P., Narusyte, J., Reiss, D., Spotts, E. L., Ganiban, J. M. et Neiderhiser, J. M. (2015). The intergenerational transmission of anxiety: A children-of-twins study. *Am J Psychiatry*, 172(7), 630-637.
- Ernst, M., Pine, D. S. et Hardin, M. (2006). Triadic model of the neurobiology of motivated behavior in adolescence. *Psychol Med*, 36(3), 299-312.

- Feng, P., Feng, T., Chen, Z. et Lei, X. (2014). Memory consolidation of fear conditioning: bi-stable amygdala connectivity with dorsal anterior cingulate and medial prefrontal cortex. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 9(11), 1730-1737.
- Forbes, E. E., Phillips, M. L., Silk, J. S., Ryan, N. D. et Dahl, R. E. (2011). Neural systems of threat processing in adolescents: role of pubertal maturation and relation to measures of negative affect. *Dev Neuropsychol*, 36(4), 429-452.
- Frank, D. W., Dewitt, M., Hudgens-Haney, M., Schaeffer, D. J., Ball, B. H., Schwarz, N. F., Hussein, A. A., Smart, L. M. et Sabatinelli, D. (2014). Emotion regulation: Quantitative meta-analysis of functional activation and deactivation. *Neurosci Biobehav Rev*, 45, 202-211.
- Friston, K. J., Harrison, L. et Penny, W. (2003). Dynamic causal modelling. *Neuroimage*, 19(4), 1273-1302.
- Fullana, M. A., Harrison, B. J., Soriano-Mas, C., Vervliet, B., Cardoner, N., Avila-Parcet, A. et Radua, J. (2016). Neural signatures of human fear conditioning: an updated and extended meta-analysis of fMRI studies. *Mol Psychiatry*, 21(4), 500-508.
- Ganella, D. E., Drummond, K. D., Ganella, E. P., Whittle, S. et Kim, J. H. (2017). Extinction of Conditioned Fear in Adolescents and Adults: A Human fMRI Study. *Front Hum Neurosci*, 11, 647.
- Gee, D. G., Humphreys, K. L., Flannery, J., Goff, B., Telzer, E. H., Shapiro, M., Hare, T. A., Bookheimer, S. Y. et Tottenham, N. (2013). A developmental shift from positive to negative connectivity in human amygdala-prefrontal circuitry. *J Neurosci*, 33(10), 4584-4593.
- Ghashghaei, H. T., Hilgetag, C. C. et Barbas, H. (2007). Sequence of information processing for emotions based on the anatomic dialogue between prefrontal cortex and amygdala. *Neuroimage*, 34(3), 905-923.
- Gifford, S., Reynolds, S., Bell, S. et Wilson, C. (2008). Threat interpretation bias in anxious children and their mothers. *Cogn Emot*, 22(3), 497-508.
- Ginsburg, G. S. (2009). The child anxiety prevention study: Intervention model and primary outcomes. *J Consult Clin Psychol*, 77(3), 580-587.
- Glenn, C. R., Klein, D. N., Lissek, S., Britton, J. C., Pine, D. S. et Hajcak, G. (2012). The development of fear learning and generalization in 8-13 year-olds. *Dev Psychobiol*, 54(7), 675-684.

- Glenn, C. R., Lieberman, L. et Hajcak, G. (2012). Comparing electric shock and a fearful screaming face as unconditioned stimuli for fear learning. *Int J Psychophysiol*, 86(3), 214-219.
- Gosselin, M.-J. et Turgeon, L. (2015). Prévention de l'anxiété en milieu scolaire: les interventions de pleine conscience. *Éducation et francophonie*, XLIII(2), 50-65.
- Gottfried, J. A. et Dolan, R. J. (2004). Human orbitofrontal cortex mediates extinction learning while accessing conditioned representations of value. *Nat Neurosci*, 7(10), 1144-1152.
- Graham, B. M. et Milad, M. R. (2011). The study of fear extinction: implications for anxiety disorders. *Am J Psychiatry*, 168(12), 1255-1265.
- Grillon, C., Baas, J. M., Cornwell, B. et Johnson, L. (2006). Context conditioning and behavioral avoidance in a virtual reality environment: effect of predictability. *Biol Psychiatry*, 60(7), 752-759.
- Grillon, C., Dierker, L. et Merikangas, K. R. (1997). Startle modulation in children at risk for anxiety disorders and/or alcoholism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 36(7), 925-932.
- Grillon, C., Dierker, L. et Merikangas, K. R. (1998). Fear-potentiated startle in adolescent offspring of parents with anxiety disorders. *Biol Psychiatry*, 44(10), 990-997.
- Guapo, V. G., Graeff, F. G., Zani, A. C., Labate, C. M., dos Reis, R. M. et Del-Ben, C. M. (2009). Effects of sex hormonal levels and phases of the menstrual cycle in the processing of emotional faces. *Psychoneuroendocrinology*, 34(7), 1087-1094.
- Guyer, A. E., Monk, C. S., McClure-Tone, E. B., Nelson, E. E., Roberson-Nay, R., Adler, A. D., Fromm, S. J., Leibenluft, E., Pine, D. S. et Ernst, M. (2008). A developmental examination of amygdala response to facial expressions. *J Cogn Neurosci*, 20(9), 1565-1582.
- Guyer, A. E., Silk, J. S. et Nelson, E. E. (2016). The neurobiology of the emotional adolescent: From the inside out. *Neurosci Biobehav Rev*, 70(Supplement C), 74-85.
- Haddad, A. D. M., Bilderbeck, A., James, A. C. et Lau, J. Y. F. (2015). Fear responses to safety cues in anxious adolescents: Preliminary evidence for atypical age-

- associated trajectories of functional neural circuits. *J Psychiatr Res*, 68, 301-308.
- Haddad, A. D. M., Lissek, S., Pine, D. S. et Lau, J. Y. (2011). How do social fears in adolescence develop? Fear conditioning shapes attention orienting to social threat cues. *Cogn Emot*, 25(6), 1139-1147.
- Haddad, A. D. M., Pritchett, D., Lissek, S. et Lau, J. Y. F. (2012). Trait anxiety and fear responses to safety cues: Stimulus generalization or sensitization? *J Psychopathol Behav Assess*, 34(3), 323-331.
- Hadwin, J. A., Garner, M. et Perez-Olivas, G. (2006). The development of information processing biases in childhood anxiety: a review and exploration of its origins in parenting. *Clin Psychol Rev*, 26(7), 876-894.
- Hare, T. A., Tottenham, N., Galvan, A., Voss, H. U., Glover, G. H. et Casey, B. J. (2008). Biological substrates of emotional reactivity and regulation in adolescence during an emotional go-nogo task. *Biol Psychiatry*, 63(10), 927-934.
- Herbison, C. E., Allen, K., Robinson, M., Newnham, J. et Pennell, C. (2017). The impact of life stress on adult depression and anxiety is dependent on gender and timing of exposure. *Dev Psychopathol*, 1-12.
- Hermans, D., Craske, M. G., Mineka, S. et Lovibond, P. F. (2006). Extinction in human fear conditioning. *Biol Psychiatry*, 60(4), 361-368.
- Hettema, J. M., Neale, M. C. et Kendler, K. S. (2001). A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *Am J Psychiatry*, 158(10), 1568-1578.
- Hirshfeld-Becker, D. R., Micco, J. A., Simoes, N. A. et Henin, A. (2008). High risk studies and developmental antecedents of anxiety disorders. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.*, 148C(2), 99-117.
- Hofmann, S. G. (2008). Cognitive processes during fear acquisition and extinction in animals and humans: Implications for exposure therapy of anxiety disorders. *Clin Psychol Rev*, 28(2), 199-210.
- Huettel, S. A., Song, A. W. et McCarthy, G. (2004). *Functional Magnetic Resonance Imaging*. Sunderland, Massachusetts: Sinauer Associates.

- Indovina, I., Robbins, T. W., Nunez-Elizalde, A. O., Dunn, B. D. et Bishop, S. J. (2011). Fear-conditioning mechanisms associated with trait vulnerability to anxiety in humans. *Neuron*, 69(3), 563-571.
- Ji, J. et Maren, S. (2007). Hippocampal involvement in contextual modulation of fear extinction. *Hippocampus*, 17(9), 749-758.
- Jovanovic, T., Nylocks, K. M. et Gamwell, K. L. (2013). Translational neuroscience measures of fear conditioning across development: applications to high-risk children and adolescents. *Biol Mood Anxiety Disord*, 3(1), 17.
- Jovanovic, T., Nylocks, K. M., Gamwell, K. L., Smith, A., Davis, T. A., Norrholm, S. D. et Bradley, B. (2014). Development of fear acquisition and extinction in children: effects of age and anxiety. *Neurobiol Learn Mem*, 113, 135-142.
- Kalisch, R., Korenfeld, E., Stephan, K. E., Weiskopf, N., Seymour, B. et Dolan, R. J. (2006). Context-dependent human extinction memory is mediated by a ventromedial prefrontal and hippocampal network. *J Neurosci*, 26(37), 9503-9511.
- Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Merikangas, K. R. et Walters, E. E. (2005). Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*, 62(6), 593-602.
- Killgore, W. D., Oki, M. et Yurgelun-Todd, D. A. (2001). Sex-specific developmental changes in amygdala responses to affective faces. *Neuroreport*, 12(2), 427-433.
- Killgore, W. D. et Yurgelun-Todd, D. A. (2005). Social anxiety predicts amygdala activation in adolescents viewing fearful faces. *Neuroreport*, 16(15), 1671-1675.
- Kim-Cohen, J., Caspi, A., Moffitt, T. E., Harrington, H., Milne, B. J. et Poulton, R. (2003). Prior juvenile diagnoses in adults with mental disorder: Developmental follow-back of a prospective-longitudinal cohort. *Arch Gen Psychiatry*, 60(7), 709-717.
- Kim, H., Somerville, L. H., Johnstone, T., Alexander, A. L. et Whalen, P. J. (2003). Inverse amygdala and medial prefrontal cortex responses to surprised faces. *Neuroreport*, 14(18), 2317-2322.
- Kim, J. H. et Richardson, R. (2010). New findings on extinction of conditioned fear early in development: Theoretical and clinical implications. *Biol Psychiatry*, 67(4), 297-303.

- Kindt, M. et Van Den Hout, M. (2001). Selective attention and anxiety: A perspective on developmental issues and the causal status. *J Psychopathol Behav Assess*, 23(3), 193-202.
- King, E. C., Pattwell, S. S., Glatt, C. E. et Lee, F. S. (2014). Sensitive periods in fear learning and memory. *Stress*, 17(1), 13-21.
- King, E. C., Pattwell, S. S., Sun, A., Glatt, C. E. et Lee, F. S. (2013). Nonlinear developmental trajectory of fear learning and memory. *Ann NY Acad Sci*, 1304, 62-69.
- Kret, M. E. et De Gelder, B. (2012). A review on sex differences in processing emotional signals. *Neuropsychologia*, 50(7), 1211-1221.
- Kryptos, A.-M., Effting, M., Arnaudova, I., Kindt, M. et Beckers, T. (2014). Avoided by Association: Acquisition, Extinction, and Renewal of Avoidance Tendencies Toward Conditioned Fear Stimuli. *Clin Psychol Sci*, 2(3), 336-343.
- Langley, A. K., Falk, A., Peris, T., Wiley, J. F., Kendall, P. C., Ginsburg, G., Birmaher, B., March, J., Albano, A. M. et Piacentini, J. (2014). The Child Anxiety Impact Scale (CAIS): Examining parent- and child-reported impairment in child anxiety disorders. *J Clin Child Adolesc Psychol*, 43(4), 579-591.
- Lau, J. Y., Britton, J. C., Nelson, E. E., Angold, A., Ernst, M., Goldwin, M., Grillon, C., Leibenluft, E., Lissek, S., Norcross, M., Shiffrin, N. et Pine, D. S. (2011). Distinct neural signatures of threat learning in adolescents and adults. *Proc Natl Acad Sci USA*, 108(11), 4500-4505.
- Lau, J. Y., Lissek, S., Nelson, E. E., Lee, Y., Roberson-Nay, R., Poeth, K., Jenness, J., Ernst, M., Grillon, C. et Pine, D. S. (2008). Fear conditioning in adolescents with anxiety disorders: results from a novel experimental paradigm. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 47(1), 94-102.
- Lau, J. Y. et Waters, A. M. (2016). Annual Research Review: An expanded account of information-processing mechanisms in risk for child and adolescent anxiety and depression. *J Child Psychol Psychiatry*, 387-407.
- Lebron-Milad, K., Abbs, B., Milad, M. R., Linnman, C., Rougemont-Bucking, A., Zeidan, M. A., Holt, D. J. et Goldstein, J. M. (2012). Sex differences in the neurobiology of fear conditioning and extinction: a preliminary fMRI study of shared sex differences with stress-arousal circuitry. *Biol Mood Anxiety Disord*, 2(1), 7.

- LeDoux, J. E. et Pine, D. S. (2016). Using neuroscience to help understand fear and anxiety: A two-system framework. *Am J Psychiatry*, 173(11), 1083-1093.
- Lee, N. C., Krabbendam, L., White, T. P., Meeter, M., Banaschewski, T., Barker, G. J., Bokde, A. L., Buchel, C., Conrod, P., Flor, H., Frouin, V., Heinz, A., Garavan, H., Gowland, P., Ittermann, B., Mann, K., Paillere Martinot, M. L., Nees, F., Paus, T., Pausova, Z., Rietschel, M., Robbins, T., Fauth-Buhler, M., Smolka, M. N., Gallinat, J., Schumann, G. et Shergill, S. S. (2013). Do you see what I see? Sex differences in the discrimination of facial emotions during adolescence. *Emotion*, 13(6), 1030-1040.
- Lenroot, R. K. et Giedd, J. N. (2010). Sex differences in the adolescent brain. *Brain Cogn*, 72(1), 46-55.
- Li, X., Sundquist, J. et Sundquist, K. (2008). Age-specific familial risks of anxiety. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 258(7), 441-445.
- Liberman, L. C., Lipp, O. V., Spence, S. H. et March, S. (2006). Evidence for retarded extinction of aversive learning in anxious children. *Behav Res Ther*, 44(10), 1491-1502.
- Lissek, S. (2012). Toward an account of clinical anxiety predicated on basic, neurally mapped mechanisms of pavlovian fear-learning: the case for conditioned overgeneralization. *Depress Anxiety*, 29(4), 257-263.
- Lissek, S., Powers, A. S., McClure, E. B., Phelps, E. A., Woldehawariat, G., Grillon, C. et Pine, D. S. (2005). Classical fear conditioning in the anxiety disorders: a meta-analysis. *Behav Res Ther*, 43(11), 1391-1424.
- Little, A. C. (2013). The influence of steroid sex hormones on the cognitive and emotional processing of visual stimuli in humans. *Front Neuroendocrinol*, 34(4), 315-328.
- Lonsdorf, T. B., Menz, M. M., Andreatta, M., Fullana, M. A., Golkar, A., Haaker, J., Heitland, I., Hermann, A., Kuhn, M., Kruse, O., Meir Drexler, S., Meulders, A., Nees, F., Pittig, A., Richter, J., Römer, S., Shiban, Y., Schmitz, A., Straube, B., Vervliet, B., Wendt, J., Baas, J. M. P. et Merz, C. J. (2017). Don't fear 'fear conditioning': Methodological considerations for the design and analysis of studies on human fear acquisition, extinction, and return of fear. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 77, 247-285.
- Maheu, F. S., Dozier, M., Guyer, A. E., Mandell, D., Peloso, E., Poeth, K., Jenness, J., Lau, J. Y., Ackerman, J. P., Pine, D. S. et Ernst, M. (2010). A preliminary study

- of medial temporal lobe function in youths with a history of caregiver deprivation and emotional neglect. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 10(1), 34-49.
- Malcuit, G., Pomerleau, A. et Maurice, P. (1995). *Psychologie de l'apprentissage*. Canada: Edisem inc.
- Maren, S. (2014). Nature and causes of the immediate extinction deficit: a brief review. *Neurobiol Learn Mem*, 113, 19-24.
- Marschner, A., Kalish, R., Vervliet, B., Vansteenwegen, D. et Büchel, C. (2008). Dissociable roles for the hippocampus and the amygdala in human cued versus context fear conditioning. *J Neurosci*, 28(36), 9030-9036.
- McClure, E. B. (2000). A meta-analytic review of sex differences in facial expression processing and their development in infants, children, and adolescents. *Psychol Bull*, 126(3), 424-453.
- McClure, E. B., Monk, C. S., Nelson, E. E., Parrish, J. M., Adler, A., Blair, R. J., Fromm, S., Charney, D. S., Leibenluft, E., Ernst, M. et Pine, D. S. (2007). Abnormal attention modulation of fear circuit function in pediatric generalized anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 64(1), 97-106.
- McClure, E. B., Monk, C. S., Nelson, E. E., Zarahn, E., Leibenluft, E., Bilder, R. M., Charney, D. S., Ernst, M. et Pine, D. S. (2004). A developmental examination of gender differences in brain engagement during evaluation of threat. *Biol Psychiatry*, 55(11), 1047-1055.
- McGuire, J. F., Orr, S. P., Essoe, J. K. Y., McCracken, J. T., Storch, E. A. et Piacentini, J. (2016). Extinction learning in childhood anxiety disorders, obsessive compulsive disorder and post-traumatic stress disorder: implications for treatment. *Expert Rev Neurother*, 16(10), 1155-1174.
- McGuire, J. F., Orr, S. P., Wu, M. S., Lewin, A. B., Small, B. J., Phares, V., Murphy, T. K., Wilhelm, S., Pine, D. S., Geller, D. et Storch, E. A. (2016). Fear conditioning and extinction in youth with obsessive-compulsive disorder. *Depress Anxiety*, 33(3), 229-237.
- McIntosh, A. R. et Gonzalez-Lima, F. (1994). Structural equation modeling and its application to network analysis in functional brain imaging. *Hum Brain Mapp*, 2(1-2), 2-22.
- McLaren, D. G., Ries, M. L., Xu, G. et Johnson, S. C. (2012). A generalized form of context-dependent psychophysiological interactions (gPPI): A comparison to standard approaches. *Neuroimage*, 61(4), 1277-1286.

- McLeod, B. D., Wood, J. J. et Weisz, J. R. (2007). Examining the association between parenting and childhood anxiety: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev*, 27(2), 155-172.
- McRae, K., Gross, J. J., Weber, J., Robertson, E. R., Sokol-Hessner, P., Ray, R. D., Gabrieli, J. D. et Ochsner, K. N. (2012). The development of emotion regulation: an fMRI study of cognitive reappraisal in children, adolescents and young adults. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 7(1), 11-22.
- McRae, K., Ochsner, K. N., Mauss, I. B., Gabrieli, J. J. D. et Gross, J. J. (2008). Gender differences in emotion regulation: An fMRI study of cognitive reappraisal. *Group Processes & Intergroup Relations*, 11(2), 143-162.
- Merikangas, K. R., Avenevoli, S., Dierker, L. et Grillon, C. (1999). Vulnerability factors among children at risk for anxiety disorders. *Biol Psychiatry*, 46(11), 1523-1535.
- Merikangas, K. R., He, J. P., Burstein, M., Swanson, S. A., Avenevoli, S., Cui, L., Benjet, C., Georgiades, K. et Swendsen, J. (2010). Lifetime prevalence of mental disorders in U.S. adolescents: results from the National Comorbidity Survey Replication--Adolescent Supplement (NCS-A). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 49(10), 980-989.
- Merikangas, K. R., Nakamura, E. F. et Kessler, R. C. (2009). Epidemiology of mental disorders in children and adolescents. *Dialogues Clin Neurosci*, 11(1), 7-20.
- Merz, C. J., Stark, R., Vaitl, D., Tabbert, K. et Wolf, O. T. (2013). Stress hormones are associated with the neuronal correlates of instructed fear conditioning. *Biol Psychol*, 92(1), 82-89.
- Micco, J. A., Henin, A., Mick, E., Kim, S., Hopkins, C. A., Biederman, J. et Hirshfeld-Becker, D. R. (2009). Anxiety and depressive disorders in offspring at high risk for anxiety: a meta-analysis. *J Anxiety Disord*, 23(8), 1158-1164.
- Milad, M. R., Goldstein, J. M., Orr, S. P., Wedig, M. M., Klibanski, A., Pitman, R. K. et Rauch, S. L. (2006). Fear conditioning and extinction: influence of sex and menstrual cycle in healthy humans. *Behav Neurosci*, 120(6), 1196-1203.
- Milad, M. R., Pitman, R. K., Ellis, C. B., Gold, A. L., Shin, L. M., Lasko, N. B., Zeidan, M. A., Handwerger, K., Orr, S. P. et Rauch, S. L. (2009). Neurobiological basis of failure to recall extinction memory in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*, 66(12), 1075-1082.

- Milad, M. R. et Quirk, G. J. (2012). Fear extinction as a model for translational neuroscience: ten years of progress. *Annu Rev Psychol*, 63, 129-151.
- Milad, M. R., Rauch, S. L., Pitman, R. K. et Quirk, G. J. (2006). Fear extinction in rats: implications for human brain imaging and anxiety disorders. *Biol Psychol*, 73(1), 61-71.
- Milad, M. R., Wright, C. I., Orr, S. P., Pitman, R. K., Quirk, G. J. et Rauch, S. L. (2007). Recall of Fear Extinction in Humans Activates the Ventromedial Prefrontal Cortex and Hippocampus in Concert. *Biol Psychiatry*, 62(5), 446-454.
- Miller, E. K. et Cohen, J. D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci*, 24, 167-202.
- Monk, C. S., McClure, E. B., Nelson, E. E., Zarahn, E., Bilder, R. M., Leibenluft, E., Charney, D. S., Ernst, M. et Pine, D. S. (2003). Adolescent immaturity in attention-related brain engagement to emotional facial expressions. *Neuroimage*, 20(1), 420-428.
- Monk, C. S., Nelson, E. E., McClure, E. B., Mogg, K., Bradley, B. P., Leibenluft, E., Blair, R. J., Chen, G., Charney, D. S., Ernst, M. et Pine, D. S. (2006). Ventrolateral prefrontal cortex activation and attentional bias in response to angry faces in adolescents with generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry*, 163(6), 1091-1097.
- Monk, C. S. et Pine, D. S. (2004). Childhood anxiety disorders: A cognitive neurobiological perspective. Dans D. S. Charney et E. J. Nestler (dir.), *Neurobiology of mental illness* (2nd ed., pp. 1022-1048). Oxford: Oxford University Press.
- Monk, C. S., Telzer, E. H., Mogg, K., Bradley, B. P., Mai, X., Louro, H. M., Chen, G., McClure-Tone, E. B., Ernst, M. et Pine, D. S. (2008). Amygdala and ventrolateral prefrontal cortex activation to masked angry faces in children and adolescents with generalized anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 65(5), 568-576.
- Moore, P. S., Whaley, S. E. et Sigman, M. (2004). Interactions between mothers and children: impacts of maternal and child anxiety. *J Abnorm Psychol*, 113(3), 471-476.
- Moradi, A. R., Neshat-Doost, H. T., Teghavi, R., Yule, W. et Dalgleish, T. (1999). Performance of children of adults with PTSD on the stroop color-naming task: a preliminary study. *J Trauma Stress*, 12(4), 663-671.

- Murray, L., Creswell, C. et Cooper, P. J. (2009). The development of anxiety disorders in childhood: an integrative review. *Psychol Med*, 39(9), 1413-1423.
- Murray, L., Lau, P. Y., Arteche, A., Creswell, C., Russ, S., Zoppa, L. D., Muggeo, M., Stein, A. et Cooper, P. (2012). Parenting by anxious mothers: effects of disorder subtype, context and child characteristics. *J Child Psychol Psychiatry*, 53(2), 188-196.
- Myers, K. M., Ressler, K. J. et Davis, M. (2006). Different mechanisms of fear extinction dependent on length of time since fear acquisition. *Learn Mem*, 13(2), 216-223.
- Ochsner, K. N. et Gross, J. J. (2005). The cognitive control of emotion. *Trends Cogn Sci*, 9(5), 242-249.
- Pattwell, S. S., Duhoux, S., Hartley, C. A., Johnson, D. C., Jing, D., Elliott, M. D., Ruberry, E. J., Powers, A., Mehta, N., Yang, R. R., Soliman, F., Glatt, C. E., Casey, B. J., Ninan, I. et Lee, F. S. (2012). Altered fear learning across development in both mouse and human. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 109(40), 16318-16323.
- Pavlov, I. P. (1927). *Conditioned Reflex*. London: Oxford University Press.
- Perez-Edgar, K., Roberson-Nay, R., Hardin, M. G., Poeth, K., Guyer, A. E., Nelson, E. E., McClure, E. B., Henderson, H. A., Fox, N. A., Pine, D. S. et Ernst, M. (2007). Attention alters neural responses to evocative faces in behaviorally inhibited adolescents. *Neuroimage*, 35(4), 1538-1546.
- Phelps, E. A. (2006). Emotion and cognition: insights from studies of the human amygdala. *Annu Rev Psychol*, 57, 27-53.
- Phelps, E. A., Delgado, M. R., Nearing, K. I. et LeDoux, J. E. (2004). Extinction learning in humans: role of the amygdala and vmPFC. *Neuron*, 43(6), 897-905.
- Pine, D. S. (2007). Research review: a neuroscience framework for pediatric anxiety disorders. *J Child Psychol Psychiatry*, 48(7), 631-648.
- Pine, D. S., Helfinstein, S. M., Bar-Haim, Y., Nelson, E. et Fox, N. A. (2009). Challenges in developing novel treatments for childhood disorders: lessons from research on anxiety. *Neuropsychopharmacology*, 34(1), 213-228.
- Pine, D. S., Klein, R. G., Mannuzza, S., Moulton, J. L., 3rd, Lissek, S., Guardino, M. et Woldehawariat, G. (2005). Face-emotion processing in offspring at risk for panic disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 44(7), 664-672.

- Plusquellec, P., Trépanier, L., Juster, R., Marin, M.-F., Sindi, S., François, N., Wan, N., Findlay, H., Durand, N. et Lupien, S. (2015). Étude pilote des effets du programme DéStresse et Progresse chez des élèves de 6e année du primaire intégrés dans une école secondaire. *Éducation et francophonie*, 43(2), 6-29.
- Poirier, M., Marcotte, D., Joly, J. et Fortin, L. (2013). Program and implementation effects of a cognitive-behavioural intervention to prevent depression among adolescents at risk of school dropout exhibiting high depressive symptoms. *Educ Res Eval*, 19(6), 561-577.
- Puliafico, A. C. et Kendall, P. C. (2006). Threat-related attentional bias in anxious youth: a review. *Clin Child Fam Psychol Rev*, 9(3-4), 162-180.
- Quirk, G. J. et Beer, J. S. (2006). Prefrontal involvement in the regulation of emotion: convergence of rat and human studies. *Curr Opin Neurobiol*, 16(6), 723-727.
- Quirk, G. J., Garcia, R. et Gonzalez-Lima, F. (2006). Prefrontal mechanisms in extinction of conditioned fear. *Biol Psychiatry*, 60(4), 337-343.
- Rapee, R. M., Schniering, C. A. et Hudson, J. L. (2009). Anxiety disorders during childhood and adolescence: origins and treatment. *Annu Rev Clin Psychol*, 5, 311-341.
- Rubia, K., Smith, A. B., Woolley, J., Nosarti, C., Heyman, I., Taylor, E. et Brammer, M. (2006). Progressive increase of frontostriatal brain activation from childhood to adulthood during event-related tasks of cognitive control. *Hum Brain Mapp*, 27(12), 973-993.
- Schiele, M. A., Reinhard, J., Reif, A., Domschke, K., Romanos, M., Deckert, J. et Pauli, P. (2016). Developmental aspects of fear: Comparing the acquisition and generalization of conditioned fear in children and adults. *Dev Psychobiol*, 58(4), 471-481.
- Schmitz, A., Merikangas, K., Swendsen, H., Cui, L., Heaton, L. et Grillon, C. (2011). Measuring anxious responses to predictable and unpredictable threat in children and adolescents. *J Exp Child Psychol*, 110(2), 159-170.
- Schneider, S., Peters, J., Bromberg, U., Brassen, S., Menz, M. M., Miedl, S. F., Loth, E., Banaschewski, T., Barbot, A., Barker, G., Conrod, P. J., Dalley, J. W., Flor, H., Gallinat, J., Garavan, H., Heinz, A., Ittermann, B., Mallik, C., Mann, K., Artiges, E., Paus, T., Poline, J. B., Rietschel, M., Reed, L., Smolka, M. N., Spanagel, R., Speiser, C., Strohle, A., Struve, M., Schumann, G. et Buchel, C. (2011). Boys do it the right way: sex-dependent amygdala lateralization during face processing in adolescents. *Neuroimage*, 56(3), 1847-1853.

- Schneider, S., Unnewehr, S., Florin, I. et Margraf, J. (2002). Priming panic interpretations in children of patients with panic disorder. *J Anxiety Disord*, 16(6), 605-624.
- Schriber, R. A. et Guyer, A. E. (2016). Adolescent neurobiological susceptibility to social context. *Dev Cogn Neurosci*, 19, 1-18.
- Sehlmeyer, C., Dannlowski, U., Schoning, S., Kugel, H., Pyka, M., Pfleiderer, B., Zwitserlood, P., Schiffbauer, H., Heindel, W., Arolt, V. et Konrad, C. (2011). Neural correlates of trait anxiety in fear extinction. *Psychol Med*, 41(4), 789-798.
- Sehlmeyer, C., Schoning, S., Zwitserlood, P., Pfleiderer, B., Kircher, T., Arolt, V. et Konrad, C. (2009). Human fear conditioning and extinction in neuroimaging: a systematic review. *PLoS One*, 4(6), e5865.
- Shechner, T., Hong, M., Britton, J. C., Pine, D. S. et Fox, N. A. (2014). Fear conditioning and extinction across development: evidence from human studies and animal models. *Biol Psychol*, 100, 1-12.
- Silvers, J. A., Insel, C., Powers, A., Franz, P., Helion, C., Martin, R. E., Weber, J., Mischel, W., Casey, B. J. et Ochsner, K. N. (2017). vIPFC-vmPFC-amygala interactions underlie age-related differences in cognitive regulation of emotion. *Cereb Cortex*, 27(7), 3502-3514.
- Somerville, L. H., Jones, R. M. et Casey, B. J. (2010). A time of change: behavioral and neural correlates of adolescent sensitivity to appetitive and aversive environmental cues. *Brain Cogn*, 72(1), 124-133.
- Sotres-Bayon, F., Cain, C. K. et LeDoux, J. E. (2006). Brain mechanisms of fear extinction: Historical perspectives on the contribution of prefrontal cortex. *Biol Psychiatry*, 60(4), 329-336.
- Sotres-Bayon, F. et Quirk, G. J. (2010). Prefrontal control of fear: more than just extinction. *Curr Opin Neurobiol*, 20(2), 231-235.
- Stein, M. B., Fuetsch, M., Muller, N., Hofler, M., Lieb, R. et Wittchen, H. U. (2001). Social anxiety disorder and the risk of depression: a prospective community study of adolescents and young adults. *Arch Gen Psychiatry*, 58(3), 251-256.
- Stephanou, K., Davey, C. G., Kerestes, R., Whittle, S., Pujol, J., Yucel, M., Fornito, A., Lopez-Sola, M. et Harrison, B. J. (2016). Brain functional correlates of emotion regulation across adolescence and young adulthood. *Hum Brain Mapp*, 37(1), 7-19.

- Swartz, J. R., Carrasco, M., Wiggins, J. L., Thomason, M. E. et Monk, C. S. (2014). Age-related changes in the structure and function of prefrontal cortex-amygdala circuitry in children and adolescents: a multi-modal imaging approach. *Neuroimage*, 86, 212-220.
- Telzer, E. H., Mogg, K., Bradley, B. P., Mai, X., Ernst, M., Pine, D. S. et Monk, C. S. (2008). Relationship between trait anxiety, prefrontal cortex, and attention bias to angry faces in children and adolescents. *Biol Psychol*, 79(2), 216-222.
- Thomas, K. M., Drevets, W. C., Dahl, R. E., Ryan, N. D., Birmaher, B., Eccard, C. H., Axelson, D., Whalen, P. J. et Casey, B. J. (2001). Amygdala response to fearful faces in anxious and depressed children. *Arch Gen Psychiatry*, 58(11), 1057-1063.
- Thompson, R. A., Myer, S. et Jochem, R. (2009). Emotion regulation. Dans J. B. Benson et M. M. Haith (dir.), *Social and Emotional Development in Infancy and Early Childhood* (pp. 119-128). San Diego: Elsevier.
- Troy, A. S., Shallcross, A. J., Davis, T. S. et Mauss, I. B. (2013). History of Mindfulness-Based Cognitive Therapy Is Associated with Increased Cognitive Reappraisal Ability. *Mindfulness*, 4(3), 213-222.
- Turgeon, L. et Gosselin, M.-J. (2015). Les programmes préventifs en milieu scolaire auprès des enfants et des adolescents présentant de l'anxiété. *Éducation et francophonie*, XLIII(2), 30-49.
- Turner, S. M., Beidel, D. C. et Costello, A. (1987). Psychopathology in the offspring of anxiety disorders patients. *J Consult Clin Psychol*, 55(2), 229-235.
- Turner, S. M., Beidel, D. C. et Roberson-Nay, R. (2005). Offspring of anxious parents: reactivity, habituation, and anxiety-proneness. *Behav Res Ther*, 43(10), 1263-1279.
- van Beijsterveldt, C. E., Verhulst, F. C., Molenaar, P. C. et Boomsma, D. I. (2004). The genetic basis of problem behavior in 5-year-old dutch twin pairs. *Behav Genet*, 34(3), 229-242.
- Waddell, C., Hua, J. M., Garland, O. M., Peters, R. D. et McEwan, K. (2007). Preventing mental disorders in children: a systematic review to inform policy-making. *Can J Public Health*, 98(3), 166-173.
- Waters, A. M., Craske, M. G., Bergman, R. L., Naliboff, B. D., Negoro, H. et Ornitz, E. M. (2008). Developmental changes in startle reactivity in school-age

- children at risk for and with actual anxiety disorder. *Int J Psychophysiol*, 70(3), 158-164.
- Waters, A. M., Craske, M. G., Bergman, R. L. et Treanor, M. (2008). Threat interpretation bias as a vulnerability factor in childhood anxiety disorders. *Behav Res Ther*, 46(1), 39-47.
- Waters, A. M., Henry, J. et Neumann, D. L. (2009). Aversive Pavlovian conditioning in childhood anxiety disorders: impaired response inhibition and resistance to extinction. *J Abnorm Psychol*, 118(2), 311-321.
- Waters, A. M., Neumann, D. L., Henry, J., Craske, M. G. et Ornitz, E. M. (2008). Baseline and affective startle modulation by angry and neutral faces in 4–8-year-old anxious and non-anxious children. *Biol Psychol*, 78(1), 10-19.
- Waters, A. M., Peters, R. M., Forrest, K. E. et Zimmer-Gembeck, M. (2014). Fear acquisition and extinction in offspring of mothers with anxiety and depressive disorders. *Dev Cogn Neurosci*, 7, 30-42.
- Waters, A. M. et Pine, D. S. (2016). Evaluating differences in Pavlovian fear acquisition and extinction as predictors of outcome from cognitive behavioural therapy for anxious children. *J Child Psychol Psychiatry*, 57(7), 869-876.
- Wu, M., Kujawa, A., Lu, L. H., Fitzgerald, D. A., Klumpp, H., Fitzgerald, K. D., Monk, C. S. et Phan, K. L. (2016). Age-related changes in amygdala-frontal connectivity during emotional face processing from childhood into young adulthood. *Hum Brain Mapp*, 37(5), 1684-1695.
- Yurgelun-Todd, D. A. et Killgore, W. D. (2006). Fear-related activity in the prefrontal cortex increases with age during adolescence: a preliminary fMRI study. *Neurosci Lett*, 406(3), 194-199.
- Zeidan, M. A., Igoe, S. A., Linnman, C., Vitalo, A., Levine, J. B., Klibanski, A., Goldstein, J. M. et Milad, M. R. (2011). Estradiol modulates medial prefrontal cortex and amygdala activity during fear extinction in women and female rats. *Biol Psychiatry*, 70(10), 920-927.